UNTERSUCHUNGEN
ZUR
AUFLÖSUNG VON PULVERN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

JOHANNES WITTE
aus
BERLIN

Diss. Bonn
1984

BONN 1984

UNTERSUCHUNGEN
ZUR
AUFLÖSUNG VON PULVERN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Mathem.-Naturw. Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

JOHANNES WITTE
aus
BERLIN

BONN 1984

1. Referent: Prof. Dr. F. Müller

2. Referent: Priv. Doz. Dr. R. Süverkrüp

Tag der mündlichen Prüfung: 19. April 1984

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn

Pharmazeutische Technologie

Direktor: Prof. Dr. F. Müller

Angefertigt mit Genehmigung der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Universität Bonn

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Inhaltsverzeichnis

1.1	Einleitung	5
2.	Theorie der Auflösung	8
2.1	Auflösungsmodelle	8
2.1.1	Filmtheorie	8
2.1.1.1	Monopartikuläre Auflösung nach Hixson-Crowell	12
2.1.1.2	Monopartikuläre Auflösung nach Niebergall et al.	14
2.1.1.3.	Monopartikuläre Auflösung nach Higuchi-Hiestand	16
2.1.2	Oberflächenerneuerungstheorie	18
2.1.2.1	Monopartikuläre Auflösung nach Danckwert-Goyan	19
2.1.3	Definitionsgrenzen der Modelle	22
2.2	Geometrische Grundlagen	23
2.2.1	Beschreibung der Auflösung idealer Körper	23
2.2.2	Einfluß der Zerkleinerung auf die Auflösung anisotroper Kristalle	30
2.3	Auflösung multipartikulärer Systeme	37
2.3.1	Anpassung der Gleichung zur multipartikulären Auflösung an die Modellfunktionen	46
2.3.2	Problemstellung	48
3.	Versuchsaufbau	50
3.1	Auswahl der Methode	50
3.1.1	Durchflußzelle	52
3.1.2	Lösungsmittelversorgung	53
3.1.3	Aufbau der Geräte	56
3.1.3.1	Probenziehung	56
3.1.3.2	Probenanalytik	58
3.1.4	Toleranzen des Versuchsaufbaus	60

4.	Materialien	62
4.1	Arzneistoffe	62
4.1.1	Sulfanilamid	62
4.1.2	Sulfisomidin	63
4.1.3	Herstellung der Fraktionen	64
4.2.1	Korngrößenanalyse	65
4.2.2	Dichteverteilungsfunktionen	67
4.2.2.1	Gauß'sche Normalverteilung	67
4.2.2.2	Logarithmische Normalverteilung	67
4.2.3	Auswertung der Korngrößenanalysen Statistische Absicherung der Ergebnisse	68
4.3	Matrixmaterial	76
4.4	Lösungsmittel	76
5.	Versuche	78
5.1	Versuchsplan	79
5.2	Bestimmung der Versuchsbedingungen	79
6.	Auswertung der Versuche	82
6.1	Berechnung der Modellparameter	89
6.1.1	Relationen der Parameter	90
6.1.2	Ergebnisse der Anpassungen der Modelle	97
6.2	Auswertung der Einflußgrößen	106
6.2.1	Einfluß der Einwaage	128
6.2.2	Einfluß des Durchflusses	129
6.2.3	Einfluß der Korngrößen	130
6.2.4	Vergleich der Substanzen	131
7.	Diskussion der Ergebnisse	132
7.1	Zusammenfassung	137
8.	Anhang	
8.1	Literaturverzeichnis	138
8.2	Symbole und Dimensionen	141
8.3	Programme	143

1.1 Einleitung

Die Mehrheit aller heute auf dem Markt befindlichen Arzneiformen enthalten den Wirkstoff in fester Form. Resorptionsort dieser Stoffe ist meistens der Gastro-Intestinaltrakt. Damit dort ein Pharmakon vom Körper aufgenommen werden kann, muß es sich in der Regel in Lösung befinden. Zwischen dem Aggregatzustand des Wirkstoffs in der Arzneiform und dem Zustand, in dem die Substanz vom Körper aufgenommen werden kann, ist der Vorgang der Freisetzung notwendig (1,2,8).

Um die Wirksamkeit einer festen Arzneiform beurteilen zu können, ist eine wichtige Information die Kenntnis des Freisetzungsverlaufs. Allgemein versucht man diesen 'In Vitro' zu untersuchen und mit 'In Vivo' gewonnen Daten zu vergleichen. Damit diese Verknüpfung und der Vergleich mit anderen 'In Vitro' Ergebnissen möglichst einfach ist, wird man anstreben, den Freisetzungsverlauf mit wenigen, charakteristischen Kenngrößen zu beschreiben.

Die Ermittlung dieser Größen, ihre Beurteilung, setzt voraus, daß man sich mit den Mechanismen der Freisetzung und den Einflüssen auf diese befasst. Die Freisetzung kann sich in Vorgänge der Quellung, Desaggregation, Auflösung, etc., gliedern, um nur einige wenige zu nennen, die zeitlich neben- und nacheinander ablaufen können. Einige Einflußgrößen sind in der folgenden Tabelle genannt, deutlich ist die Vielzahl und die unterschiedliche Bedeutung der Parameter (Tab. 1.I).

So sind einige, wie Strömung und Agitation des Akzeptormediums, deutlich von der Methode des ' In Vitro ' Testverfahrens abhängig, andere, wie Pulverkennzahlen des Arzneistoffs und die Arzneiform selbst, sind vom Herstellungsverfahren und der Vorbehandlung des Pharmakons bestimmt. Es lassen sich so zwei Gruppen von Einflußgrößen finden, Faktoren, bedingt durch die Arzneiform, und Faktoren, bedingt durch das Testverfahren. Wichtig für eine Beurteilung der Arznei sind natürlich Einflußgrößen, die durch die galenische Behandlung beeinflußt werden.

Tab. 1.I Auswahl von Einflußgrößen auf den Freisetzungsverlauf fester Arzneiformen

Arzneistoff

- Kornparameter
  Kornform, mittlerer Durchmesser, Form der Häufigkeitsverteilung des Durchmessers
- Partikeleigenschaften
  Oberflächenstruktur, Porosität
- Kristalleigenschaften
  Modifikation, Ordnungsgrad, Struktur
- Moleküleigenschaften
  Löslichkeit, Dissoziationskonstante

Acceptormedium

- Zusatzstoffe
  pH-Wert, Elektrolyte, Tenside
- Hydrodynamik
  Strömungsgeschwindigkeit, Agitation

Arzneiform

- Umhüllungen
  Lacke, Polymere
- Hilfsstoffe
  Spreng-, Gleit-, Trenn- und Netzmittel
- Herstellungsverfahren
  Granulation, Preßdruck

Eine wichtige Gruppe von Faktoren ist die Gesamtheit der durch das Arzneistoffpulver bedingten Größen, die durch einfache Grundoperationen wie Mahlen und Sieben beeinflußt werden können. Eine Beschreibung des Prozeßes der Auflösung, des Mechanismus des Übergangs zwischen festem und gelöstem Zustand stellt eine wichtige Information über das Arzneistoffpulver dar.

2. Theorie der Auflösung

2.1 Auflösungsmodelle

2.1.1 Filmtheorie

Erste Untersuchungen zum Problem der Auflösung von Feststoffen wurden 1887 von Noyes und Whitney veröffentlicht (4). Die Autoren stellten fest, daß für Bleichlorid und Benzoesäure als Modellsubstanzen die Auflösungsgeschwindigkeit proportional der Differenz zwischen Sättigungslösichkeit c_s der Substanz und der zur Zeit t herrschenden Konzentration c_t ist (Gl. 2.1).

$$\frac{dc}{dt} = k_{2.1}(c_s - c_t) \qquad \text{Gl.2.1}$$

Integration von Gl.2.1 mit der Anfangsbedingung $c_0 = 0$ für $t = 0$ führt zu Gl.2.2.

$$\ln(c_s - c_t) = \ln c_s - k_{2.1}t \qquad \text{Gl.2.2}$$

Diese Gleichung als Beschreibung der Auflösungsgeschwindigkeit gilt jedoch nur bei konstanter Oberfläche der Substanz. Zu jedem Zeitpunkt des Versuchs muß noch Feststoff gleicher Oberfläche wie zu Beginn der Auflösung vorhanden sein, gleichzeitig darf in der Lösung kein räumlicher Konzentrationsgradient vorhanden sein. Durch entsprechende Wahl der Versuchsbedingungen konnte dies von den Autoren gewährleistet werden.

Auf diese Arbeit bauten Bruner und Tolloczko auf, indem sie bei ihren Versuchen Proben genau definierter Oberfläche A einsetzten (5). Sie konnten so für die Lösungsgeschwindigkeit die Proportionalität zur Stoffoberfläche zeigen.

$$\frac{dc}{dt} = k_{2.3}A (c_s - c_t) \qquad \text{Gl.2.3}$$

Bei ihren Versuchen stellte sich jedoch heraus, daß sich die flächenbezogene Proportionalitätskonstante $k_{2.3}$ nur auf die makroskopische Stoffoberfläche beziehen konnte. Trotz einer Aufrauhung der anfänglich glatten Probenoberflächen änderte sich die Konstante $k_{2.3}$ nicht. Eine mögliche Erklärung dafür wäre die Annahme einer adhärierenden Grenzschicht, die an der Stoffoberfläche Sättigungskonzentration besitzt. Die Geschwindigkeit des Lösungsprozesses wird durch die Diffusion der gelösten Partikel durch diese Grenzschicht bestimmt.

Diesen Sachverhalt konnten Nernst und Brunner , basierend auf dem 1.Fick'schen Gesetz aufklären (6,7) (Abb. 2.1.1.I).

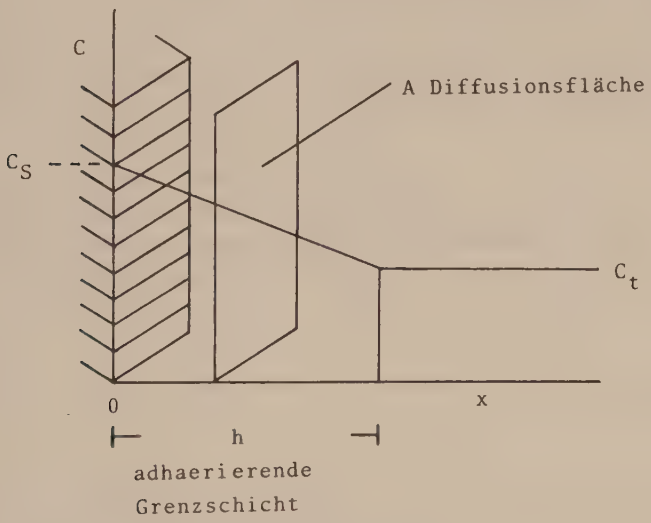


Abb. 2.1.1.I Modell der Filmtheorie

$$\frac{dw}{dt} = -D\,A\,\frac{dc}{dx} \qquad \text{Gl.2.4}$$

Die Geschwindigkeit des Stofftransports dw/dt durch die Fläche A infolge Diffusion ist proportional dieser Fläche selbst, dem Diffusionskoeffizienten und dem Konzentrationsgefälle dc/dx, wobei -dc die Abnahme der Konzentration auf der Strecke dx ist.

Ausgehend von den Beobachtungen Bruners und Tolloczkos soll sich auf der Probenoberfläche eine adhaerierende Grenzschicht mit definierter Schichtdicke h und der Sättigungskonzentration des Stoffes auf seiner Oberfläche befinden. In der Lösung selbst läßt sich durch Rühren jeder mögliche räumliche Konzentrationsgradient zerstören, so daß überall die Konzentration c_t herrscht. Das einzigmögliche räumliche Konzentrationsgefälle befindet sich dann in der adhärierenden Grenzschicht. Will man keine Aussagen über seinen örtlichen Verlauf machen, so ist es möglich, dc als Differenz zwischen Sättigungslöslichkeit c_s und c_t der Konzentration in Lösung, dx als Filmschichtdicke h aufzufassen.

Formt man Gl.2.4 entsprechend um und berücksichtigt das Lösungsmittelvolumen V, so folgt

$$\frac{dw}{V\,dt} = \frac{dc}{dt} = \frac{D\,A}{V\,h}\,(c_s - c_t) \qquad \text{Gl.2.5}$$

Diese Differentialgleichung stellt denselben Sachverhalt fest, wie ihn bereits Noyes-Whitney bzw. Bruner und Tolloczko fanden. Integration dieser als ' Filmtheorie ' bezeichneten Gleichung führt zur Gl.2.2, nach Noyes-Whitney hat also die Konstante $k_{2.1}$ die Bedeutung

$$k_{2.1} = \frac{D\,A}{V\,h} \qquad \text{Gl.2.6}$$

Unter der Voraussetzung, daß während des gesamten Versuchs die Konzentration c_t sehr klein gegenüber der Sättigungskonzentration c_s bleibt, man definiert dies bei c_t kleiner 0,1 c_s als 'sink' bzw bei c_t kleiner als 0,01 c_s als 'perfect sink', ist folgende Vereinfachung von Gl.2.5 erlaubt

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D\,A}{V\,h}\,c_s \qquad \text{Gl.2.7}$$

oder

$$\frac{dw}{dt} = \frac{D\,A}{h}\,c_s \qquad \text{Gl.2.8}$$

Dabei stellt dw/dt die Massenabnahme der Probe dar. Nach Trennung der Variablen und Integration läßt sich Gl.2.7 in eine Geradengleichung überführen.

Bei Versuchen von Brunner ergaben sich für die Filmschichtdicke h Werte um 20 µm, während Lippold als minimale Werte Dicken von mindestend 30 µm, gemessen bei starker Lösungsmittelagitation fand, Werte, die durch neuere Arbeiten bestätigt wurden (7,9,10). Dabei ist zu beachten, daß die Filmschichtdicke durch die Lösungsmittelagitation beeinflußt wird. Es sind somit Vergleiche zwischen den Angaben verschiedener Autoren zur Filmschichtdicke h nur möglich, wenn das Maß der Agitation vergleichbar ist.

2.1.1.1 Monopartikuläre Auflösung nach Hixson-Crowell

Mit der Filmtheorie wurde die Bedeutung der Stoffoberfläche für die Auflösung erkannt, jedoch beruhten alle bis dahin gemachten Untersuchungen auf der Voraussetzung, daß die Oberfläche während des Lösungsprozesses konstant bleibt. Hixson und Crowell waren die ersten, die experimentell den Einfluß einer veränderlichen Oberfläche untersuchten, bestimmt an 2 cm großen Naphthalinkugeln in Ethanol (11,12,13).

Als Ergebnis fanden sie das 'Kubikwurzel' Gesetz, welches die ungelöste Masse w als Funktion der Zeit und der Ausgangsmasse w_0 beschreibt.

$$w^{\frac{1}{3}} = w_0^{\frac{1}{3}} - k_3 \, t \qquad \text{Gl.2.9}$$

Diese Gleichung läßt sich durch geometrische Überlegungen aus der Filmtheorie herleiten, indem Masse und Oberfläche der untersuchten Kugel durch ihren Durchmesser dargestellt werden. Kann durch die Versuchsbedingungen 'sink' bzw 'perfect sink' eingehalten werden, so erfolgt die Herleitung aus Gl.2.8.:

Für die Masse und die Oberfläche einer Kugel gilt

$$w = \frac{\rho \, \pi \, d^3}{6} \qquad \text{Gl.2.10}$$

$$A = \pi \, d^2 \qquad \text{Gl.2.11}$$

Setzt man in Gl.2.8 ein, so ergibt sich nach Kürzen und Ordnen

$$\frac{dd(t)}{dt} = - \frac{2 \, D \, c_s}{h \, \rho} \qquad \text{Gl.2.12}$$

Integration zwischen t = 0 mit d(t) = d_0 und t führt zu

$$d(t) = d_0 - \frac{2 D c_s}{h \rho} t \qquad \text{Gl.2.13}$$

Zieht man aus Gl.2.10 die dritte Wurzel, setzt dies in Gl.2.13 ein und multipliziert aus, so folgt

$$w^{\frac{1}{3}} = \left[\frac{\rho \pi}{6}\right]^{\frac{1}{3}} d_0 - \left[\frac{\rho \pi}{6}\right]^{\frac{1}{3}} \frac{2 D c_s}{h \rho} t \qquad \text{Gl.2.14}$$

Es ist deutlich, daß Gl.2.9 und Gl.2.14 identisch sind, ebenso ist durch Koeffizientenvergleich die Bedeutung von k klar. Ist die Geschwindigkeit der Massenabnahme dw/dt von Interesse, so muß Gl.2.14 in die dritte Potenz erhoben und differenziert werden. Dies erfolgt nach der Kettenregel

$$\frac{dw}{dt} = - \frac{\pi D c_s}{h} \left[d_0 - \frac{2 D c_s}{h \rho} t \right]^2 \qquad \text{Gl.2.15}$$

Eine Grundvoraussetzung für die Gültigkeit des Modells nach Hixson-Crowell ist die Annahme einer konstanten Filmschichtdicke h während des gesamten Auflösungsprozesses. Dies bedeutet, daß h vom Partikeldurchmesser d(t) unabhängig ist. Ebenfalls konstant ist die Geschwindigkeit der Größenabnahme des Partikels dd(t)/dt während des Lösungsvorgangs (siehe Gl.2.12).

2.1.1.2 Monopartikuläre Auflösung nach Niebergall und Mitarbeitern

Bei der Untersuchung der Auflösung einer 80 - 100 µm Fraktion von Benzoesäurekristallen konnten Niebergall et al. die Ergebnisse von Hixson und Crowell bestätigen, eine weitere Untersuchung von Kaliumdichromat, Salicylamid und Kaliumhexacyanoferrat(II) bei hoher Lösungsmittelagitation ergab aber eine systematische Zunahme der Hixson-Crowell-Konstanten mit abnehmender Teilchengröße (14,15). Bei dieser Arbeit wurden Proben gleicher Teilchenzahl, aber verschiedener Partikelgroeße der Auflösung unterworfen. Als Erklärung für diese Ergebnisse nahmen die Autoren eine Abhängigkeit der Diffusionsschichtdicke h vom Partikeldurchmesser an, Gl.2.16, und gingen ansonsten von der Gültigkeit der Filmtheorie aus. Die angenommene Abhängigkeit läßt sich auf Grund der Prandtl'schen Gleichung zur Strömung an flachen Oberflächen vermuten, jedoch nicht herleiten.

$$h = k_{2.2}\, d^{\frac{1}{2}} \qquad \text{Gl.2.16}$$

Folgt man im weiteren der Ableitung der Teilchenmasse und -oberfläche, wie bei Hixson-Crowell gezeigt, setzt also Gl.2.16 in Gl.2.12 ein, so folgt für die Abnahmegeschwindigkeit der Teilchengröße

$$\frac{dd(t)}{dt} = -\frac{2\, D\, c_s}{\rho\, k_{2.2}\, d(t)^{\frac{1}{2}}} \qquad \text{Gl.2.17}$$

Integration nach Trennung der Variablen zwischen t = 0 mit $d(t) = d_0$ und t ergibt

$$d_t^{\frac{3}{2}} = d_0^{\frac{3}{2}} - \frac{3\, D\, c_s}{\rho\, k_{2.2}}\, t \qquad \text{Gl.2.18}$$

Für die Massenabnahme folgt dann (siehe auch Gl.2.10)

$$w^{\frac{1}{2}} = \left[\frac{\rho\ \pi}{6}\right]^{\frac{1}{2}} d_0^{\frac{3}{2}} - \left[\frac{\rho\ \pi}{6}\right]^{\frac{1}{2}} \frac{3\ D\ c_s}{\rho\ k_{2.2}}\ t \qquad \text{Gl.2.19}$$

Zusammengefaßt wird aus Gleichung 2.19 das Quadratwurzelgesetz

$$w^{\frac{1}{2}} = w_0^{\frac{1}{2}} - k_2\ t \qquad \text{Gl.2.20}$$

Als Konstante ist k_2 in ihrer Bedeutung aus Gl.2.19 klar.
Mit Hilfe dieses Gesetzes konnten Niebergall et al. die experimentellen Ergebnisse ihrer zweiten Untersuchungsreihe deuten, denn k_2 war im Gegensatz zu k_3 , der Hixson-Crowell-Konstanten, bei verschiedenen Teilchengrößen nicht mehr veränderlich. Interessiert nun die Geschwindigkeit der Massenabnahme, so muß Gl.2.20 quadriert und nach t abgeleitet werden. Es folgt

$$\frac{dw}{dt} = \frac{\pi\ D\ c_s}{k_{2.2}} \left[d_0^{\frac{3}{2}} - \frac{3\ D\ c_s}{\rho\ k_{2.2}}\ t \right] \qquad \text{Gl.2.21}$$

2.1.1.3 Monopartikuläre Auflösung nach Higuchi und Hiestand

Zur selben Zeit, als Niebergall und Mitarbeiter 1963 ihre Untersuchungen durchführten, unternahmen Higuchi und Hiestand ebenfalls Versuche zur Auflösung von Feststoffen (16,17). Sie untersuchten Methylprednisolonpulver mit Teilchengrößen unter 25 µ.

Aus ihrer Arbeit, die ebenfalls auf der Filmtheorie aufbaut, folgt für die Filmschichtdicke h und den Partikeldurchmesser d

$$h = 2\,d \qquad \text{Gl.2.22}$$

Setzt man auf demselben Wege, wie bei Hixson-Crowell oder Niebergall et al. gezeigt, Gl.2.22 in Gl.2.12 ein, so folgt

$$\frac{dd(t)}{dt} = -\frac{D\,c_s}{\rho\,d(t)} \qquad \text{Gl.2.23}$$

Integriert man nach Trennung der Variablen zwischen t = 0 mit $d(t) = d_0$ und t, so ergibt dies

$$d^2(t) = d_0^2 - \frac{2\,D\,c_s}{\rho}\,t \qquad \text{Gl.2.24}$$

Für die Massenabnahme ergibt sich dann (siehe auch Gl.2.10)

$$w^{\frac{2}{3}} = \left[\frac{\rho\,\pi}{6}\right]^{\frac{2}{3}} d_0^2 - \left[\frac{\rho\,\pi}{6}\right]^{\frac{2}{3}} \frac{2\,D\,c_s}{\rho}\,t \qquad \text{Gl.2.25}$$

Zusammengefaßt wird aus dieser Gleichung dann

$$w^{\frac{2}{3}} = w_0^{\frac{2}{3}} - k_1\,t \qquad \text{Gl.2.26}$$

Die Bedeutung der Konstanten k_1 nach Higuchi und Hiestand ergibt

sich aus Gl.2.24.

Mit dieser Beschreibung der Massenabnahme des ungelösten Stoffes konnten die Autoren gute Anpassungen an den Verlauf der Auflösung erhalten, wobei sie als Proben polydisperse Pulver einsetzten. Deren Kornverteilungen gehorchten logarithmierten Normalverteilungen für die von den Untersuchern eine Näherungsformel verwandt wurde.

Will man Aussagen zur Massenabnahmegeschwindigkeit machen, so kann auch Gl.2.24 nach Potenzierung nach t abgeleitet werden. Es ergibt sich dann für dw/dt

$$\frac{dw}{dt} = \frac{\pi D c_s}{2}\left[d_0^2 - \frac{2 D c_s}{\rho} t\right]^{\frac{1}{2}} \qquad \text{Gl.2.27}$$

2.1.2 Oberflächenerneuerungstheorie

Bauten die bisher vorgestellten Modelle der Auflösung auf dem 1.Fick'schen Gesetz auf, so geht die Theorie der Oberflächenerneuerung nach Danckwert von einem anderen Ansatz aus, sie wurde auf Grund von Untersuchungen zur Lösung von Gasen in Flüssigkeiten entwickelt (18).

Nach dieser Theorie stellt eine turbulente Flüssigkeit eine Summe von Zellen, 'a bulk of eddies', dar, die jeweils kurzfristig mit der Oberfläche des zu lösenden Stoffes in Kontakt treten. Während dieser Zeit soll die Substanz frei in die einzelne Zelle diffundieren, also der Prozeß nach dem 2.Fick'schen Gesetz erfolgen.

Für den hier betrachteten Fall erfolgt radiale Diffusion in den Raum, letzterer wird mit Polarkoordinaten beschrieben.

$$\frac{\delta c_t}{\delta t} = D \frac{\delta^2 c_t}{\delta r^2} + \frac{2}{r} \frac{\delta c_t}{\delta r} \qquad \text{Gl.2.28}$$

Durch die Substitution

$$u = r\, c_t \qquad \text{Gl.2.29}$$

vereinfacht sich der Ansatz und läßt sich auf den linearen Fall zurückführen

$$\frac{\delta u}{\delta t} = D \frac{\delta^2 u}{\delta r^2} \qquad \text{Gl.2.29}$$

Unter Annahme der Grenzbedingungen

wenn t gleich 0, dann $c(t) = 0$ für alle r
wenn t größer 0, dann $c(t) = c_d$ für $r = \frac{d}{2}$
und $c(t) = 0$ für $r = \infty$

läßt sich der Differentialansatz, Gl.2.29, z.B über eine Laplacetransformation lösen. Als Ergebnis erhält man für den Diffusions-

strom Df(t) in eine Zelle des Lösungsmittels nach Goyan

$$Df(t) = \left[\frac{2\,D}{d} + \left[\frac{D}{\pi\,t}\right]^{\frac{1}{2}}\right] c_d \qquad \text{Gl.2.30}$$

2.1.2.1 Monopartikuläre Auflösung nach Danckwert und Goyan

Der Ansatz nach Danckwert wurde von Goyan für die Auflösung eines Teilchens erweitert (19). Dabei werden von ihm eine Reihe von Grenzbedingungen angenommen. So soll für alle Zellen der Lösung eine konstante Kontaktzeit herrschen, gemäß

$$p = \frac{1}{\pi\,t} \qquad \text{Gl.2.31}$$

Als Konzentration an der Partikeloberfläche wird für c_d die Sättigungskonzentration c_s angenommen, berücksichtigt man noch die Partikeloberfläche A, so folgt für die Auflösungsgeschwindigkeit

$$\frac{dw}{dt} = \left[\frac{2\,D}{d(t)} + \left[D\,p\right]^{\frac{1}{2}}\right] c_s\,A \qquad \text{Gl.2.32}$$

Goyan hat innerhalb dieser Gleichung sowohl den Durchmesser d, als auch die Oberfläche A durch das Partikelgewicht w ausgedrückt

$$d = \left[\frac{6}{\rho\,\pi}\right]^{\frac{1}{3}} w^{\frac{1}{3}} \qquad \text{Gl.2.33}$$

Vereinfacht

$$d = f_1 \, w^{\frac{1}{3}} \qquad \text{Gl.2.34}$$

Und für die Oberfläche

$$A = \pi \, f_1^2 \, w^{\frac{2}{3}} \qquad \text{Gl.2.35}$$

Ebenfalls vereinfacht

$$A = f_2 \, w^{\frac{2}{3}} \qquad \text{Gl.2.36}$$

Setzt man dies in Gl.2.33 ein, multipliziert aus und faßt zusammen, so ergibt sich

$$\frac{dw}{dt} = b \, w^{\frac{2}{3}} + e \, w^{\frac{1}{3}} \qquad \text{Gl.2.37}$$

Dabei bedeuten

$$b = f_2 \, c_s \left[D \, p \right]^{\frac{1}{2}} \qquad \text{Gl.2.38}$$

$$e = \frac{2 \, f_2 \, D \, c_s}{f_1} \qquad \text{Gl.2.39}$$

Integration nach Trennung der Variablen zwischen $t = 0$ mit $w = w_0$ und t ergibt

$$b \left[w^{\frac{1}{3}} - w_0^{\frac{1}{3}} \right] - e \log \left[\frac{e + b \, w^{\frac{1}{3}}}{e + b \, w_0^{\frac{1}{3}}} \right] = \frac{b^2}{3} \, t \qquad \text{Gl.2.40}$$

Da w_0 immer größer als w sein muß, läßt sich der logarithmische Term dieser Gleichung durch eine Reihenentwicklung ersetzen, die nach dem ersten Glied abgebrochen wird

$$\log x = 2\left[\frac{x-1}{x+1} + \frac{1}{3}\left(\frac{x-1}{x+1}\right)^{\frac{1}{3}} \cdots\cdots\right] \qquad \text{Gl.2.41}$$

Nach Einsetzen dieser Reihenentwicklung und Umformung ergibt sich

$$w_0^{\frac{1}{3}} - w^{\frac{1}{3}} = \frac{2e + b\left[w_0^{\frac{1}{3}} - w^{\frac{1}{3}}\right]}{3\left[w_0^{\frac{1}{3}} + w^{\frac{1}{3}}\right]}\, t \qquad \text{Gl.2.42}$$

Diese Gleichung ist nicht explizit nach w lösbar, und daher auch nicht zu differenzieren. Vielmehr wird w iterativ durch Nullstellensuche bestimmt, indem diese Gleichung so ungeformt wird, daß eine Seite 0 wird. Der so bestimmte Wert für w kann dann in Gl.2.37 eingesetzt werden, um die Lösungsgeschwindigkeit zu bestimmen. Der Umweg über Gl.2.42 ist notwendig, da in dieser Formel ein direkter Zusammenhang zwischen der Masse eines einzelnen Partikels und der Auflösungszeit t gegeben ist.

2.1.3 Definitionsgrenzen der Modelle

Bei der Betrachtung der im vorstehenden beschriebenen Modelle zur Partikelauflösung fallen zwei Sachverhalte auf. Alle Modelle beziehen sich auf Kugeln als geometrischer Grundform des untersuchten Teilchens; die Gültigkeit der Gleichungen ist nur solange gewährleistet, wie das betrachtete Partikel existent ist.

Als Definitionsgrenze des zeitlichen Geltungsbereichs ist ein kritischer Zeitpunkt t_c zu bestimmen, zu dem das betrachtete Teilchen gerade die Masse bzw. den Durchmesser 0 erreicht. Für Beobachtungszeiten t, die kleiner als t_c sind, gelten die vorgestellten Gleichungen der Modelle, sind die Zeiten jedoch größer als t_c, so müssen diese Gleichungen gleich 0 gesetzt werden. Weitere Einzelheiten zu diesem Problem sollen in Kap.2.3 erläutert werden.

Der erste Sachverhalt, die Annahme, das betrachtete Teilchen sei eine Kugel, bedeutet zweierlei, zum einen, daß der Zusammenhang zwischen Partikeloberfläche, seinem Volumen, also seiner Masse, aus dieser geometrischen Grundform hergeleitet wird. Zum anderen stellt die Kugel den idealen isometrischen Körper dar. In jeder Raumrichtung ist ihre Ausdehnung gleich groß, keine Körperachse weicht von der anderen ab. Schon Abweichungen von dieser geometrischen Form müssen zu fehlerhaften Schlußfolgerungen führen. Handelt es sich um ungestörte, ideale Kristalle, die untersucht werden, so ist es möglich, die Abweichung der geometrischen Form des Kristalls von der Kugelgestalt durch die Kristallklasse zu berücksichtigen.

Schwieriger ist es, die Bedeutung der Anisometrie, d.h. das Vorliegen ungleicher Körperachsen, für die Auflösung einzuschätzen. Leider ist der Sachverhalt noch komplizierter, da übliche pharmazeutische Verfahrensschritte, wie ein Vermahlen der Substanz, zu gestörten, von der Idealgestalt abweichenden Partikeln führen.

2.2 Geometrische Grundlagen

2.2.1 Beschreibungen der Auflösung idealer Körper

Inhalt dieses Kapitels ist die geometrische Beschreibung der Auflösung verschiedener idealer Körper. Eine ausführliche Abhandlung zu diesem Thema stammt von P. Veng Pedersen und K.F.Brown (20). Grundidee der Arbeit ist die Betrachtung der Auflösung als einen Prozeß des Rückschreitens der Auflösungsflächen zum Mittelpunkt des betrachteten Körpers. Der Ort dieser Fläche wird durch den Abstand s zum Mittelpunkt des Partikels beschrieben, nimmt man eine pro Flächeneinheit konstante Auflösungsrate J an, so folgt

$$\frac{dw}{dt} = - J A \qquad \text{Gl.2.43}$$

Da der Quotient aus Masse und Fläche mal dem spezifischen Gewicht die Rückzugsstrecke ergibt, gilt

$$\frac{ds}{dt} = - \frac{J}{\rho} \qquad \text{Gl.2.44}$$

Unter der Annahme einer räumlich konstanten, von der Strcke s unabhängigen Auflösungsrate J ergibt Integration zwischen t = 0 mit $s = s_0$ und t

$$s = s_0 - \frac{J}{\rho} t \qquad \text{Gl.2.45}$$

Ist die Auflösungsrate nicht konstant, so ergeben sich andere Lösungen für Gl.2.44, an der Grundaussage ändert sich jedoch nichts, was im folgenden noch gezeigt werden wird. Daher soll hier nur der relativ einfache, von s unabhängige Fall betrachtet werden.

Das Gewicht des betrachteten Körpers läßt sich berechnen, wenn man beachtet, daß sich die betrachteten Strecken von zwei Seiten her verkürzen

$$w = \left[s_1 - \frac{2 J_1}{\rho} t \right] \left[s_2 - \frac{2 J_2}{\rho} t \right] \left[s_3 - \frac{2 J_3}{\rho} t \right]$$

Gl.2.46

Dabei ist zu beachten, daß bei einem idealen Körper die Konstanten J verschieden sein müssen, wenn die Seiten s ungleich lang sind. Andernfalls entstände gegen Ende der Auflösung ein ein- bzw zweidimensionaler Körper, ein Sachverhalt, auf den Veng Pedersen und Brown nicht eingehen. Daher kommen sie in ihrer Arbeit auch zu völlig anderen Ergebnissen. Die Annahme ungleicher Konstanten J folgt aus der Erkenntnis, daß jeder ungestörte Kristall bei seinem Wachstum in gesättigter Lösung von einem Ursprungspunkt, einem Keim ausgeht. Da Kristalle durch feste Raumachsenwinkel und -verhältnisse beschrieben werden, müssen die Raumachsen unterschiedlich schnell wachsen (21,22). Die Auflösung stellt selbst nur die Umkehrung der Kristallbildung dar, angenommen ist dabei für Auflösung und Kristallisation das gleiche Lösungsmittel.

Etwas anders stellen sich die Verhältnisse bei gestörten Kristallen dar. Hier ist Bildung und Auflösung nicht mehr einfach umkehrbar, denkbar ist für die Auflösung ein Verschwinden des betrachteten gestörten Teilchens, ohne daß sich die Raumachsen in einem Punkt vereinigen. Die Konsequenzen, die sich daraus ergeben, werden im nachfolgenden Kapitel behandelt, hier sollen nur ungestörte Kristalle betrachtet werden.

Normiert man Gl.2.46 nach der ursprünglichen Masse w_0 , so folgt

$$\frac{w}{w_0} = \left[1 - \frac{2 J_1}{s_1 \rho} t \right] \left[1 - \frac{2 J_2}{s_2 \rho} t \right] \left[1 - \frac{2 J_3}{s_3 \rho} t \right] \qquad \text{Gl.2.47}$$

Es ist ersichtlich, daß gilt

$$k_L = \frac{J_1}{s_1} = \frac{J_2}{s_2} = \frac{J_3}{s_3} \qquad \text{Gl.2.48}$$

Daher kann vereinfacht werden

$$\frac{w}{w_0} = \left[1 - \frac{2\,k_L}{\rho}\,t\right]^3 \qquad \text{Gl.2.49}$$

Die Konstante k_L stellt eine Größe dar, die das Auflösungsverhalten unabhängig von der betrachteten Raumachse beschreibt. Im Falle einer Kugel oder eines Würfels sind die Raumachsen s alle gleich, k_L ist dann der Quotient aus Rückzugskonstante J und der Achse s. So betrachtet läßt sich die Auflösung eines Körpers in allen Fällen durch eine auflösungsgleiche Kugel beschreiben, es ist allerdings der Zusammenhang zwischen Körper und Kugel zu definieren.

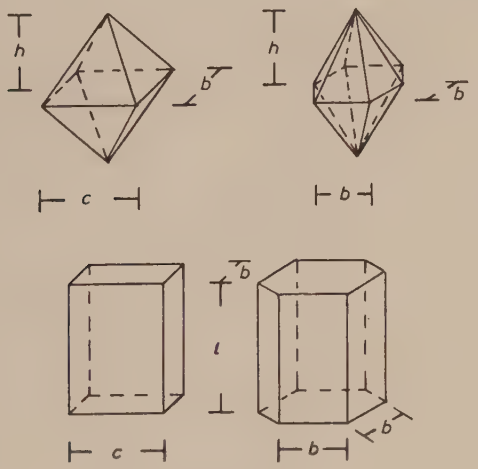


Abb. 2.2.I Ideale Kristalle

Betrachtet man verschiedene ideale Kristalle, so lassen sich zwei verschiedene Grundtypen feststellen, Pyramide und Prisma. Beide Körper treten tetragonal und hexagonal auf, das Prisma auch mono- und triklin (Abb.2.2.I). Für das tetragonale, ungleichseitige Prisma gilt

$$k_L = \frac{J_{l_0}}{l_0} = \frac{J_{b_0}}{b_0} = \frac{J_{c_0}}{c_0} \qquad \text{Gl.2.50}$$

Beim hexagonalen Prisma ist

$$k_L = \frac{J_{l_0}}{l_0} = \frac{J_{b_0}}{b_0} \tan \frac{\pi}{6} \qquad \text{Gl.2.51}$$

Bei Pyramiden ziehen sich die Auflösungsflächen entlang des senkrecht auf ihnen stehenden Radius r der größten eingeschriebenen Kugel zurück (Abb.2.2.II)

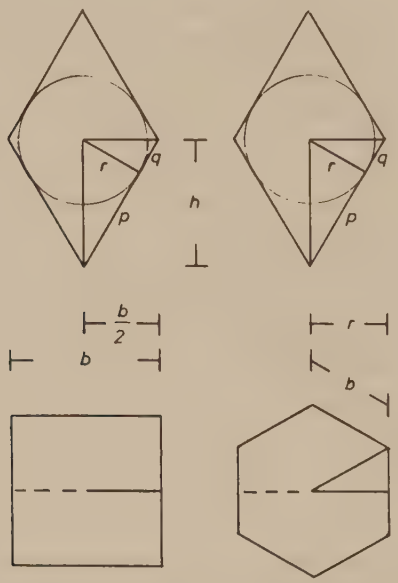


Abb.2.2.II Beschreibung der größten eingeschriebenen Kugel

Für den Radius gilt

$$r^2 = p\ q \qquad \text{Gl.2.52}$$

Und da

$$p = \frac{h^2}{\left[h^2 + \frac{b}{4}^2\right]^{\frac{1}{2}}} \qquad \text{Gl.2.53}$$

$$q = \frac{b^2}{4\left[h^2 + \frac{b}{4}^2\right]^{\frac{1}{2}}} \qquad \text{Gl.2.54}$$

folgt für r

$$r = \frac{h\ b}{2\left[h^2 + \frac{b}{4}^2\right]^{\frac{1}{2}}} \qquad \text{Gl.2.55}$$

Für den hexagonalen Fall läßt sich r genauso ableiten, r ist dann

$$r = \frac{h^2\left[\frac{3}{4}b^2\right]^{\frac{1}{2}}}{\left[h^2 + \frac{3}{4}b^2\right]^{\frac{1}{2}}} \qquad \text{Gl.2.56}$$

Die Masse der Pyramide berechnet sich aus ihrer Grundfläche A und ihrer Höhe h

$$w = \frac{2}{3}\ \rho\ h\ A \qquad \text{Gl.2.57}$$

Die Grundfläche A läßt sich aus der Seitenlänge b und der Zahl n

der Seiten bestimmen, so daß folgt

$$w = \frac{1}{6} \rho \, n \, h \, b^2 \cot \frac{\pi}{n} \qquad \text{Gl.2.58}$$

Damit während der Auflösung die Auflösungsflächen senkrecht zum Radius r bleiben, müssen sich die Achsen der Pyramide, b und h, nach den Strahlensätzen in der Zeit um denselben Faktor verkürzen, wie der Radius r der eingeschriebenen Kugel. Für diesen gilt

$$r = r_0 \left[1 - \frac{J_r}{r_0 \rho} t \right] \qquad \text{Gl.2.59}$$

Setzt man dies in Gl.2.58 ein und normiert nach w_0, so folgt

$$\frac{w}{w_0} = \left[1 - \frac{J_r}{r_0 \rho} t \right]^3 \qquad \text{Gl.2.60}$$

Dabei gilt analog Gl.2.50

$$\frac{J_r}{r_0} = \frac{J_b}{b_0} = \frac{J_h}{h_0} \qquad \text{Gl.2.61}$$

Gleiches läßt sich für die ungleichseitige, tetragonale Pyramide ableiten, benutzt wird dabei die Hilfsvorstellung, die Masse der Pyramide durch die acht Teilpyramiden, aus denen sie besteht, zu bestimmen. Jeweils vier dieser Teilpyramiden sind gleich, alle sind gleichseitig, für die Konstanten gilt

$$k_1 = \frac{J_1}{r_1} = \frac{J_2}{r_2} = \frac{J_h}{h_0} = \frac{J_b}{b_0} = \frac{J_c}{c_0} \qquad \text{Gl.2.62}$$

Die Betrachtungen gelten sinngemäß auch für mono- und trikline Kristalle, die Herleitung ist nicht so leicht darstellbar, führt

aber zum gleichen Ergebnis. Für komplizierter geformte Kristalle, wie sie bei Zwillings- und Drusenbildung und anderen Prozessen entstehen gilt analoges.

Somit sollten sich alle Kristalle durch eine auflösungsgleiche Kugel beschreiben lassen, da k_L für jede Raumachse gleich sein muß. Der Radius dieser Kugel unterscheidet sich von den Raumachsen der Körper je nach deren Form. Bestimmt man nach dieser Vorstellung die Diffusionsparameter der vier Modelle zur Partikelauflösung, so sind über die Gl.2.50, Gl.2.61 und Gl.2.62 die Relationen zwischen den Achsen gegeben, der Radius der Kugel läßt sich vorher durch eine beliebige Methode der Partikelgrößenbestimmung ermitteln, z.B durch optische Bildanalyse. Der so bestimmbare Durchmesser des flächengleichen Kreises kann als Maß für den Radius genutzt werden.

Die Konstante J selbst setzt sich aus der Sättigungskonzentration der untersuchten Substanz und dem Diffusionsparameter des betrachteten Modells zusammen. Für den hier betrachtete Fall der konstanten Geschwindigkeit des Flächenrückzugs, also dem Modell nach Hixson und Crowell, heißt dies

$$J = \frac{D\, c_s}{h} \qquad \text{Gl.2.63}$$

Für die anderen Modelle ergeben sich andere Lösungen, entsprechend dem jeweiligen Modell. Die Vorstellung, die Auflösung eines idealen Kristalls durch eine auflösungsgleiche Kugel zu beschreiben, wird davon nicht berührt.

2.2.2 Einfluß der Zerkleinerung auf die Auflösung anisotroper Kristalle

Die Auflösung eines idealen Kristalls läßt sich durch den Rückzug der Auflösungsflächen beschreiben (Gl.2.45). Dies geschah im vorigen Kapitel unter der Annahme einer von der Position s unabhängigen, konstanten Auflösungsrate J. Es wurde postuliert, daß auch bei anderen Rückzugsmechanismen, die angestellten Überlegungen gültig seien, dies soll nun gezeigt werden. Verallgemeinert gilt

$$s = s_0 - f(t) \qquad \text{Gl.2.64}$$

Betrachtet man zwei Seiten im festen Verhältnis k_s

$$\frac{s_1}{s_2} = k_s \qquad \text{Gl.2.65}$$

So folgt

$$k_s = \frac{s_{1_0} - f_1(t)}{s_{2_0} - f_2(t)} \qquad \text{GL.2.66}$$

Multipliziert man Gl.2.66 mit der Nennerfunktion, und multipliziert aus , so folgt nach umordnen

$$k_s = \frac{f_1(t)}{f_2(t)} \qquad \text{Gl.2.67}$$

Dies bedeutet eine vom Auflösungsmechanismus unabhängige Gestalt des betrachteten idealen Kristalls, wie sie postuliert wurde (Siehe auch Gl.2.48), denn sowohl die Auflösungskonstante J, als auch die Lösungsfunktion f(t) sind um so größer, je größer die Raumachse ist, denen sie zugeordnet sind. So soll auch im weiteren der mathematisch einfach zu behandelnde Fall der ortsunabhängigen, konstanten Auflösungsrate J verwandt werden.

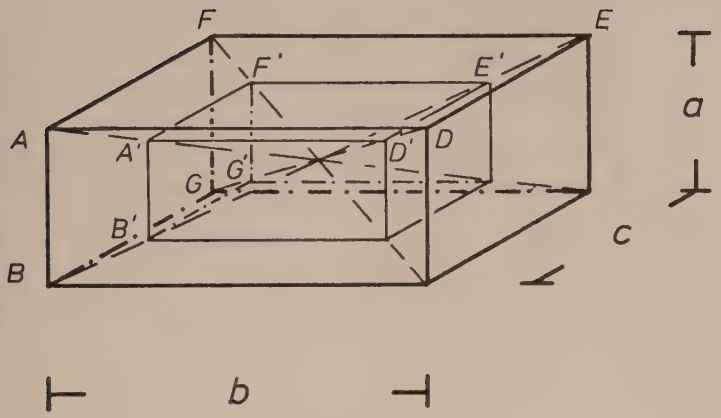


Abb.2.2.2.I Auflösung eines Quaders

Betrachtet man einen Kristall, wie in Abb.2.2.2.I dargestellt, mit unterschiedlich langen Kanten, also Raumachsen, so müssen nach dem bisher gesagten auch die jeweiligen Auflösungskonstanten unterschiedlich sein. Verschiedene Konstanten J eines Kristalls stellen aber einen scheinbaren Widerspruch dar.

Die Seitenflächen des Körpers, benannt jeweils nach der Achse auf der sie senkrecht stehen, also F_a, begrenzt durch die Seiten c und b, F_c, begrenzt durch a und b und F_b, begrenzt durch a und c, stehen wie die Seiten in einem festen Verhältnis zueinander. Dies sei am Beispiel der größten F_a und der kleinsten Seite F_b gezeigt, genutzt werden dabei die festen Seitenverhältnisse

$$k_{s1} = \frac{a}{b}\,,\quad k_{s2} = \frac{b}{c}\,,\quad k_{s1}k_{s2} = \frac{a}{c} \qquad \text{Gl.2.68a,b,c}$$

Die Flächen berechnen sich demnach

$$F_a = \frac{a}{k_{s1}} \frac{a}{k_{s1} k_{s2}} \qquad \text{Gl.2.69}$$

$$F_b = a \frac{a}{k_{s1} k_{s2}} \qquad \text{Gl.2.70}$$

Für das Verhältnis der beiden Flächen ergibt sich

$$\frac{F_a}{F_b} = \frac{1}{k_{s1}} \qquad \text{Gl.2.71}$$

Die Flächen verhalten sich also genau umgekehrt, wie die Achsen auf denen sie senkrecht stehen. Die Auflösung in die Raumrichtungen ergibt sich aus den Produkten von Flächen und Auflösungskonstanten J der jeweiligen Raumachsen, die demnach gleich sind. Entsprechend enthalten auch die Pyramidenstümpfe ABFG*A'B'F'G' und ADEF*A'D'E'F' dasselbe Volumen. Der scheinbare Widerspruch ungleicher Auflösungskonstanten ist damit gelöst, denn in jede Raumrichtung wird die gleiche Anzahl gelöster Partikel freigesetzt.

Diese Überlegung gilt allerdings nur für ungestörte Kristalle. Sie hat gleichzeitig gezeigt, daß der Anteil der jeweiligen Kristallflächen F_a, F_b, F_c an der gesamten Oberfläche des Kristalls für das Auflösungsverhalten bestimmend ist. Die Oberfläche des ungestörten Kristalls berechnet sich in Abhängigkeit von der kürzesten Achse a gemäß(Siehe auch Gl.2.68a,b,c)

$$A_Q = 2 \left[\frac{a^2}{k_{s1}^2 k_{s2}} + \frac{a^2}{k_{s1} k_{s2}} + \frac{a^2}{k_{s1}} \right] \qquad \text{Gl.2.72}$$

Zerkleinert man diesen ungestörten Kristall, dann unterliegt die längste Raumachse c der größten Wahrscheinlichkeit der Zerklein-

erung. Ohne auf die, je nach Spaltungsrichtung unterschiedlichen, Kräfte zur Zerkleinerung einzugehen, ist die statistisch erreichbare theoretische Grenze der Formänderung dann erreicht, wenn alle Seiten des Körpers gleichlang, gleich der kürzesten Raumachse a sind. Diese 'Verformung' des Kristalls durch Zerkleinern bis zum Würfel sollte in der Praxis nicht soweit gehen, da der Kristall durch die unterschiedlichen Spaltungskräfte dazu neigt seine Gestalt beizubehalten. Die weiteren Überlegungen ergeben also Grenzwerte. Die Anzahl der entstehenden Würfel berechnet sich gemäß

$$\frac{b}{a} \cdot \frac{c}{a} = \frac{1}{k_{s1}^2 \, k_{s2}} \qquad \text{Gl.2.73}$$

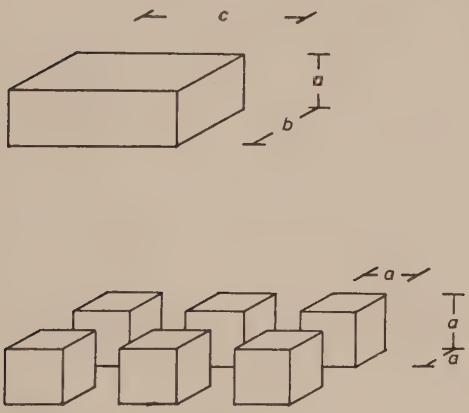


Abb.2.2.2.II Zerkleinerung eines anisotropen Kristalls

Die Gesamtoberfläche der Würfel ist dann

$$A_W = \frac{6 \, a^2}{k_{s1}^2 \, k_{s2}} \qquad \text{Gl.2.74}$$

Teilt man die Gesamtwürfelfläche durch die Fläche des ursprünglichen Quaders, so ergibt sich der Faktor der Flächenzunahme

$$\frac{A_W}{A_Q} = \frac{3}{1 + k_{s1} + k_{s1}\, k_{s2}} \qquad \text{Gl.2.75}$$

Die Auflösung in die jeweiligen Raumrichtungen ist gleich dem Produkt aus der betreffenden Fläche und der entsprechenden Auflösungskonstanten (Siehe Gl.2.43). Die Gesamtauflösungsrate des Quaders ist

$$\frac{dw_Q}{dt} = 2\left[F_a\, J_a + F_b\, J_b + F_c\, J_c \right] \qquad \text{Gl.2.76}$$

Aufgelöst nach k_L und a

$$\frac{dw_Q}{dt} = \frac{6\, a^3\, k_L}{k_{s1}^2\, k_{s2}} \qquad \text{Gl.2.77}$$

Die Gesamtauflösungsrate aller durch Zerkleinern gewonnenen Würfel läßt sich analog berechnen

$$\frac{dw_W}{dt} = \frac{2\, a^3\, k_L}{k_{s1}^2\, k_{s2}} \left[1 + \frac{1}{k_{s1}} + \frac{1}{k_{s1}\, k_{s2}} \right] \qquad \text{Gl.2.78}$$

Die Veränderung der Auflösungsrate ist der Quotient aus beiden Lösungsgeschwindigkeiten

$$\frac{dw_W/dt}{dw_Q/dt} = \frac{1}{3}\left[1 + \frac{1}{k_{s1}} + \frac{1}{k_{s1}\, k_{s2}} \right] \qquad \text{Gl.2.79}$$

Die Zunahme der Auflösungsfläche wird durch den Radius bzw den Durchmesser der auflösungsgleichen Kugeln gegenüber dem ursprünglichen Körper berücksichtigt, jedoch nicht die Zunahme von Flächen, die eine höhere Auflösungskonstante J besitzen (Siehe

Abb. 2.2.2.II). Dies sind die Flächen senkrecht zu c bzw b. Daraus folgt eine Beschleunigung der Auflösung über das Maß der Flächenzunahme hinaus, berechnet als Quotient aus der Zunahme der Lösungsgeschwindigkeit (Gl.2.79) und der Flächenzunahme (Gl.2.75).

$$B = \frac{1}{9}\left[1 + \frac{1}{k_{s1}} + \frac{1}{k_{s1}\,k_{s2}}\right]\left[1 + k_{s1} + k_{s1}\,k_{s2}\right] \quad \text{Gl.2.80}$$

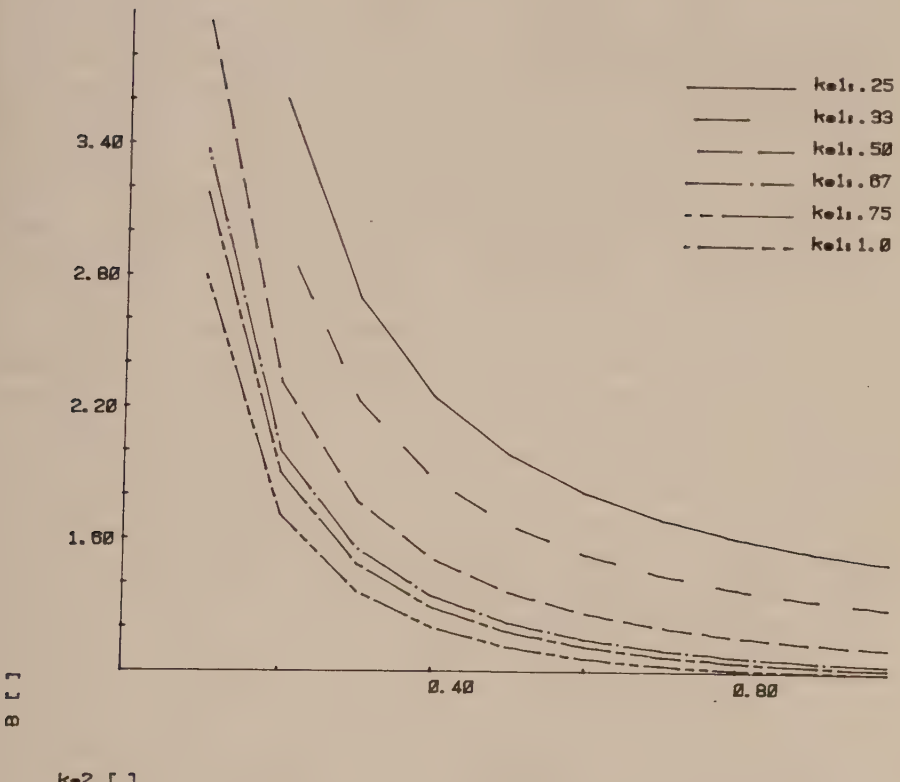


Abb. 2.2.2.III Beschleunigung der Auflösung durch Zerkleinerung anisotroper Körper

Für einen Kubus ist B gleich 1, d.h. eine Beschleunigung der Auflösung findet natürlich nicht statt, für einen Körper, wie in Abb.2.2.2.II gezeigt, ist B gleich 1.23, d.h. die Auflösung erfolgt um dieses Maß schneller als durch die Zerkleinerung erwartet. In der folgenden Abb.2.2.2.III sind Beschleunigungswerte für verschiedene Körperrelationen gezeigt.

Die Abbildung zeigt, daß die Beschleunigung erst bei deutlich von der Kubusform abweichenden Quadern wesentlich von 1 verschiedene Werte annimmt.

Für die Pyramide als Grundkörper ist die Überlegung sehr viel einfacher, da die Raumachsen b, h, bzw b, c und h direkt in die Berechnung der auflösungsgleichen Kugel eingehen. Als Maß für die Beschleunigung kann daher der Vergleich der Kugelradien dienen, für eine tetragonal, gleichseitige Pyramide, deren Höhe doppelt so groß wie ihre Breite ist, nimmt B einen Wert von 1.08 an, die Beschleunigung ist also niedriger als bei einem vergleichbarem Quader.

Faßt man zusammen, so ist festzustellen, daß ungestörte, ideale Kristalle langsamer in Lösung gehen sollten als gleichgroße, aber gestörte Kristalle. Daß dabei einzelne Raumachsen eher verschwinden als andere, verstößt nicht gegen die Annahme der gestaltsgleichen Auflösung. Das Gegenteil, die Annahme der Kristallisation aus einem Keim, der in einer oder mehreren Raumachsen aus vielen Kristallbausteinen, in anderen nur aus einem besteht, ist hingegen unwahrscheinlich. Somit sollte sich die Auflösung beliebiger Kristalle durch auflösungsgleiche Kugeln beschreiben lassen, wobei der Radius der Kristalle, bestimmt durch Methoden der Pulveranalyse ein Maß für die Größe der Kugeln darstellt. Gleichzeitig sollte die Vorbehandlung der untersuchten Partikel in der Auflösungsgeschwindigkeit mit berücksichtigt werden.

2.3 Auflösung multipartikulärer Systeme

Nach den bisher angestellten Überlegungen zur Theorie der Auflösung von Partikeln sollte es zwar möglich sein, das Verhalten beliebiger Körper zu beschreiben, nicht aber das Verhalten von mehreren unterschiedlichen Partikeln, die sich gleichzeitig lösen. Alle in den vorhergehenden Kapiteln gezeigten Modelle der Auflösung von Teilchen sind nur für ein, bzw mehrere, aber identische Partikel definiert, die Auflösung polydisperser Pulver wird von ihnen nicht beschrieben.

Lösungen werden als molekulardisperse Systeme beschrieben, deren kolligative Eigenschaften von der Zahl und Art der in ihnen gelösten Partikel abhängen (23,24). Wichtig ist, daß kolligative Eigenschaften, nach van't Hoff sind dies zB. Dichte, Dampfdruck, usw., additiv sind, also die Gesamtzahl aller gelösten Teilchen die Eigenschaften der betrachteten Lösung bestimmen. Damit liegt der Schluß nahe, nicht nur die Eigenschaften der Lösung, sondern auch den Prozeß, der zur Lösung führt, die Auflösung, als additiven Vorgang aufzufassen.

Dies haben bereits Hixson und Crowell getan, unter der Annahme völlig gleichförmiger Partikel erweiterten sie ihre Theorie gemäß (11)

$$w = N\, w_i \qquad \text{Gl.2.81}$$

N stellt die Zahl aller Teilchen dar, die gleichzeitig in Lösung gehen. Dieser Ansatz läßt sich verallgemeinern wenn anstatt w_i die Auflösungsfunktion $g(w_{i0},t,k)$ in Gl.2.81 eingesetzt wird, w_{i0} stellt die Ausgangsmasse des einzelnen Teilchens, t die Zeit und k die Modellparameter dar.

Monodisperse Pulver sind in der pharmazeutischen Praxis ein seltener Sonderfall, wesentlich häufiger sind polydiperse Pulver. Deren Teilchenzahl ergibt sich aus der Summe aller Teilchen bzw dem Integral der Teilchenzahl N_i gleichgroßer Teilchen, ausgedrückt in Abhängigkeit vom Durchmesser, zwischem kleinsten und größtem Partikel

$$N = \int_{d_{k0}}^{d_{g0}} N_i \, dd_i \qquad \text{Gl.2.82}$$

Die Kombination beider Gleichungen, Gl.2.81 und Gl.2.82 beschreibt somit das Gesamtgewicht eines polydispersen Pulvers während der Auflösung.Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Integrationsgrenzen verändert werden müssen, denn die Modellgleichungen zur Beschreibung der Auflösung sind nur solange definiert, wie das beschriebene Teilchen existent ist. Partikel, deren kritischer Zeitpunkt t_c bereits erreicht wurde, können natürlich keinen Beitrag zum Pulvergesamtgewicht beitragen, sind also nicht mehr zu berücksichtigen. Auf diesen Sachverhalt wurde schon in Kap.2.1.3 hingewiesen, hier gilt es die Grenzen zu definieren, als untere Grenze sei L_1, als obere L_2 angenommen, dann folgt

$$w = \int_{L_1}^{L_2} N_i \, dd_i \; g(w_{i0},t,k) \qquad \text{Gl.2.83}$$

Mit den Grenzen

$$L_1 = w_{k0} \quad \text{wenn } g(w_{k0},t,k) \text{ größer } 0 \qquad \text{Gl.2.83a}$$

$$L_1 = w_{i0} \quad \text{für } g(w_{i0},t,k) \text{ gleich } 0 \qquad \text{Gl.2.83b}$$

$$L_2 = w_{g0} \quad \text{wenn } g(w_{g0},t,k) \text{ größer } 0 \qquad \text{Gl.2.83c}$$

$$L_2 = L_1 \quad \text{für } g(w_{g0},t,k) \text{ kleiner } 0 \qquad \text{Gl.2.83d}$$

Die Integrationsgrenzen sind so gewählt, daß als untere Grenze das Partikel gewählt wird, das gerade verschwindet; sind alle Teilchen aufgelöst, so wird das Integral Null.

Innerhalb der bisher gezeigten Gleichungen wird N_i, die Zahl gleichgroßer Partikel explizit angegeben, diese kann auch als Produkt aus der Gesamtzahl aller Teilchen N und der Häufigkeitsvertei-

lung der Partikel erfolgen. Für eine allgemeine Lösung bieten sich jetzt zwei Wege an, zum einen die Auflösung durch die Veränderung der Dichteverteilung während des Lösungsprozesses zu erfassen, zum anderen die Veränderung der Partikel, ausgehend von der ursprünglichen Verteilung, zu beschreiben. Die Entscheidung, welcher Weg einfacher ist, wird durch eine theoretische Berechnung der Verteilungskurven zur Zeit null und t_c der kleinsten Partikel erleichtert, wie sie von Veng Pedersen durchgeführt wurde (25).

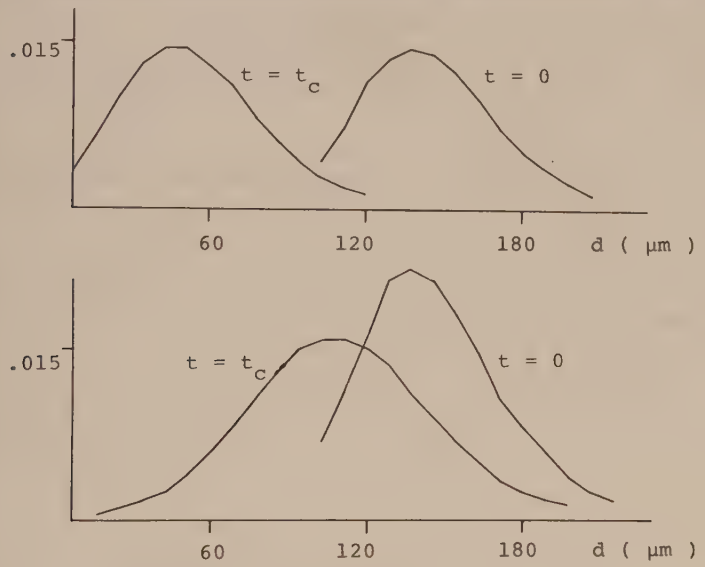


Abb.2.3.I Dichteverteilungen während der Auflösung
A: nach Hixson-Crowell
B: nach Higuchi-Hiestand

Das dieser Rechnung zu Grunde gelegte Pulver gehorche einer logarithmierten Normalverteilung. Unter der Annahme des Modells nach Hixson-Crowell, wie oben dargestellt, bleibt die Verteilung gestaltsgleich, alleine der Modalwert wird nach links zu kleineren Partikeldurchmessern verschoben. Nimmt man die Gültigkeit eines anderen Modells an, wie unten in der Abbildung 2.3.I, hier nach Higuchi-Hiestand, so verschiebt sich nicht nur der Modalwert, es wird auch die Form der Verteilung geändert.

Dieses Verhalten ist in der unterschiedlichen Abnahmegeschwindigkeit der Partikelgroeße begründet, sie ist nach Hixson-Crowell konstant (siehe Gl.2.12), bei allen anderen Modellen ist sie um so höher, je kleiner das betrachtete Partikel ist (siehe Gl.2.17, Gl.2.23, und Gl.2.30).

Der Weg, die Auflösung polydisperser Haufwerke durch die Veränderung der ihnen zugrunde liegenden Dichteverteilung zu beschreiben, stellt sich schwierig dar, der andere Weg verlangt andererseits die explizite Angabe der insgesamt eingsetzten Teilchen N.

Dieses Problem ist durch eine Normierung nach der Ausgangsmasse zu umgehen, angegeben wird dann der Massenanteil der ursprünglichen Masse, die zur Zeit noch vorhanden ist.

Die Dichteverteilungsfunktion der Partikel nach ihrem Durchmesser sei

$$l_0(d_{i0})$$

Dann ist die Anzahl gleichgroßer Partikel in einer beliebig kleinen Klasse bei unendlich kleiner Klassenbreite

$$N_i = N\, l_0(d_{i0}) \qquad \text{Gl.2.84}$$

Aus Gl.2.83 ergibt sich somit für die ungelöste Masse des Pulvers

$$w = N \int_{L_1}^{L_2} l_0(d_{i0})\; g\left(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{i0}^3, t, k\right)\, dd_{i0} \qquad \text{Gl.2.85}$$

Die Integrationsgrenzen sind dieselben geblieben (siehe Gl.2.83a,b, c,d), N kann als Konstante vor das Integral gezogen werden. Das ursprüngliche Gesamtgewicht läßt sich ebenfalls uber die Dichteverteilung ausdrücken

$$w_0 = N \int_{d_{i\,min}}^{d_{i\,max}} \frac{\rho\,\pi}{6} d_{i0}^3\; l_0(d_{i0})\; dd_{i0} \qquad \text{Gl.2.86}$$

Die Normierung nach w_0 ermöglicht es N, die Zahl der eingesetzten Partikel aus der Gleichung zu entfernen

$$\frac{w}{w_0} = \frac{\int_{L_1}^{L_2} l_0(d_{i0})\, g(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{i0}^3, t, k)\, dd_{i0}}{\int_{d_{i_{min}}}^{d_{i_{max}}} \frac{\rho\,\pi}{6} d_{i0}^3\, l_0(d_{i0})\, dd_{i0}} \qquad \text{Gl.2.87}$$

Auch bei dieser Gleichung sind die variablen Grenzen L_1 und L_2 zu beachten. Dasselbe Ergebnis, wenn auch auf einem anderen Lösungsweg haben Veng Pedersen und Brown als Beschreibung der Auflösung eines Pulvers veröffentlicht (27). Voraussetzung für die Lösung dieses komplexen Ausdrucks ist die genaue Kenntnis der Verteilungsfunktion $l_0(d_{i0})$. Als mögliche Vereinfachung haben Higuchi und Hiestand eine Potenzfunktion angeben, die schmale logarithmierte Normalverteilungen zwischen dem zehnten und dem neunzigsten Perzentil der Durchmesserverteilung beschreiben kann (16).

$$\frac{K}{d_{i0}^4} = N\, l_0(d_{i0}) \qquad \text{Gl.2.88}$$

Bei breiteren Verteilungen versagt diese Näherung, da die Massenanteile außerhalb des Anpassungsbereichs zu groß werden.

Einen anderen Weg haben Carstensen und Musa beschritten, sie lösten die Integrale der Gl.2.87 numerisch, wobei sie für die Dichteverteilung eine logarithmierte Normalverteilung einsetzten (28). Als Lösung gaben sie zwei Näherungsfunktionen an, wobei die eine für Zeiten t kleiner als die kritische Zeit t_c und eine für Zeiten größer als t_c angaben. Auch von diesen Autoren wurden so schmale Verteilungen angenommen, daß mehr als 97 Prozent der Ausgangsmasse vor dem kritischen Zeitpunkt der kleinsten Partikel auf-

gelöst waren. Die Gleichungen sind nicht einheitenkonsistent, wie Benet feststellte (73).

Auf Grund dieser Mängel wurde von Brooke ein Lösungsweg für Gl.2.85 entwickelt, ausgehend von einer Gaußverteilung ermöglicht er für logarithmiert normalverteilte Pulver eine exakte Lösung (29,30,31). Brooke nahm bei ihrer Arbeit als Modell der Auflösung die Theorie von Hixson-Crowell an, allerdings unterliefen ihr Fehlannahmen zu den Integrationsgrenzen, wie Veng Pedersen erkannte (27). Er entwickelte daher unter Benutzung des Brooke'schen Lösungsweges eine Lösung für Gl.2.87, unter Annahme logarithmiert normalverteilter Pulver, die es zudem gestattet beliebige Lösungsmodelle zu verwenden (25).

Nachteil auch dieser Lösung ist die einschränkende Behandlung der Dichteverteilung, lediglich eine logarithmierte Normalverteilung ist erlaubt. Interessant ist daher die Möglichkeit Gl.2.87 allgemein zu lösen, indem die Integration in eine endliche Summe von Teilchenklassen, mit diskreter, experimentell bestimmbarer Dichte aufgelöst wird. Innerhalb der einzelnen Klassen wird ein, für alle Partikel gleiches Auflösungsverhalten angenommen. Vorteil dieses Lösungsweges ist die Unabhängigkeit von Annahmen der Dichteverteilung des Pulvers. Es folgt aus Gl.2.87

$$\frac{w}{w_0} = \frac{\sum_{i=nx}^{nn} g\left(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{i0}^3, t, k\right)\, l_0(d_{i0})}{\sum_{i=1}^{n} \frac{\rho\,\pi}{6} d_{i0}^3\, l_0(d_{i0})} \qquad \text{Gl.2.89}$$

Die Grenzen der Summation sind sinngemäß dieselben, wie bei der Integration, also

$$nx = 1 \quad \text{wenn} \quad g\left(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{1_0}^3, t, k\right) \text{ größer } 0 \qquad \text{Gl.2.89a}$$

$$nx = i \quad \text{für} \quad g\left(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{i_0}^3, t, k\right) \text{ größer } 0 \qquad \text{Gl.2.89b}$$

$$nn = i_{max} \text{ wenn } g(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{i_{max}}^3, t, k) \text{ größer } 0 \qquad \text{Gl.2.89c}$$

$$nn = 0 \text{ wenn } g(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{i_{max}}^3, t, k) \text{ kleiner } 0 \qquad \text{Gl.2.89d}$$

Als einzige zeitlich veränderliche Größe in Gl.2.89 findet sich die Lösungsgeschwindigkeit $g(w_{i0},t,k)$, nach den Regeln der Differentation ergibt sich damit für die Auflösungsgeschwindigkeit

$$\frac{d\,\frac{w}{w_0}}{dt} = \frac{\sum_{i=nx}^{nn} l_0(d_{i0})}{\sum_{i=1}^{n} \frac{\rho\,\pi}{6} d_{i0}^3 l_0(d_{i0})} g'(\frac{\rho\,\pi}{6} d_{io}^3, t, k) \qquad \text{Gl.2.90}$$

Die entsprechenden Ableitungen der Auflösungsfunktionen der verschiedenen Modelle finden sich in den jeweiligen Kapiteln, nach Hixson-Crowell ist diese Gl.2.15, nach Niebergall et al. Gl.2.21, nach Higuchi-Hiestand Gl.2.27 und nach Danckwert-Goyan Gl.2.37.

Veng Pedersen hat in einer weiteren Arbeit ebenfalls eine Gleichung für die Lösungsgeschwindigkeit vorgestellt, ebenfalls aus Gl.2.87 hergeleitet (32). Für logarithmiert normalverteilte Pulver und Annahme des Modells nach Hixson-Crowell sind beide Lösungen vergleichbar.

Gl.2.90 ist dagegen allgemeiner anwendbar, da beliebige Geschwindigkeitsgleichungen und Dichteverteilungen einsetzbar sind. Sie eignet sich gut für eine numerische Auswertung. Ihre Güte sollte alleine durch die Anzahl und Breite der Pulverklassen beschränkt sein, wie groß der Einfluß der einzelnen Klassen auf den Lösungsverlauf ist, kann eine Modellrechnung zeigen.

Angenommen wird bei diesem Beispiel ein Auflösungsverlauf nach Hixson-Crowell, fünf Partikelklassen von 2 bis 6 cm mittlerem Durchmesser, als Dichteverteilung wird eine Normalverteilung angenommen. Alle weiteren Daten entnehme man Tab.2.3.I

i	d_{i0} cm	$l_0(d_{i0})$
1	1	0.0541
2	2	0.2432
3	3	0.4054
4	5	0.2432
5	6	0.0541

$$\frac{D\, c_s}{h} = 0.1 \ \frac{mg}{cm^2 sec}$$

$$\rho = 1.0 \ \frac{gr}{cm^3}$$

Tab.2.3.I Modellrechnung zur Auflösung polydisperser Pulver
Kenndaten

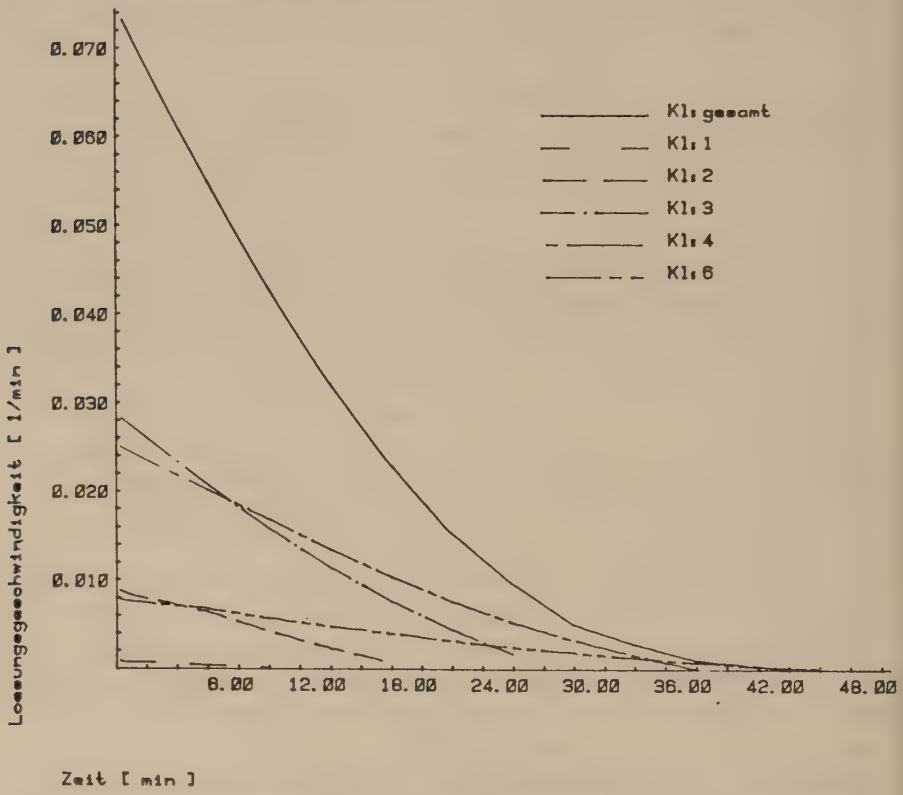


Abb. 2.3.II Modellrechnung zur Auflösung polydisperser Pulver
Lösungsgeschwindigkeit des Pulvers und
seiner Partikelklassen

Es ist deutlich, daß kleine Teilchenklassen wenig, mittlere zu Beginn und große zum Ende stärkeren Einfluß auf die Auflösung des Pulvers nehmen. Damit wird auch klar, warum alle Näherungsformeln für breitere Verteilungen insbesondere zum Ende der Auflösung beim Vergleich mit experimentell gewonnenen Daten zu schlechten Ergebnissen führen. Gleichfalls verständlich sind die Schlußfolgerungen von Brooke und Veng Pedersen, die bei der Untersuchung von Siebschnitten darauf hinweisen, daß Mängel bei der Beschreibung der Wahrscheinlichkeit großer Partikelklassen zu erheblichen Abweichungen zwischen theoretischer und praktischer Lösungskurve führen (31,25).

2.3.1 Anpassung der Gleichung zur multipartikulären Auflösung an die Modellfunktionen

Bei allen vier Modellen zur Auflösung von Teilchen sind die für Gl.2.89 und Gl.2.90, den Gleichungen für den ungelösten Massenanteil und der Lösungsgeschwindigkeit, notwendigen Modellgleichungen der Masse und der Geschwindigkeit vorgestellt worden. Es fehlen jedoch Angaben zu den Integrationsgrenzen nach Gl.2.89a,b,c,d.

Die Integrationsgrenzen lassen sich folgendermaßen bestimmen ; die einzelnen Gleichungen zur ungelösten Masse der einzelnen Modelle werden gleich null gesetzt und nach der Zeit t aufgelöst. Setzt man nun in die jeweiligen Gleichungen den Durchmesser d_{i0} der betrachteten Partikelklasse ein, so läßt sich der Zeitpunkt berechnen, an dem die Partikel der betreffenden Klasse verschwinden, also die kritische Zeit t_{ci} der Klasse ermitteln. Diese Berechnung kan ganz zu Beginn jeder Bestimmung erfolgen, im weiteren braucht nur noch geprüft werden, welche kritischen Zeiten t_{ci} kleiner als der für die Rechnung verwandte Zeitpunkt t sind, die entsprechenden Klasse werden gleich Null gesetzt.

Nach den einzelnen Modellen ergeben sich folgende Gleichungen für die kritischen Zeitpunkte t_{ci}. Nach Hixson-Crowell ergibt sich

$$t_{ci} = \frac{d_{i0}\, h\, \rho}{2\, D\, c_s} \qquad \text{Gl.2.91}$$

Das Modell nach Niebergall et al. ergibt

$$t_{ci} = \frac{d_{i0}^{\frac{3}{2}}\, k_{2.2}\, \rho}{3\, D\, c_s} \qquad \text{Gl.2.92}$$

Nach Higuchi-Hiestand berechnet sich der kritische Zeitpunkt gemäß

$$t_{ci} = \frac{d_{i0}^{2}\, \rho}{2\, D\, c_s} \qquad \text{Gl.2.93}$$

Aus dem Modell nach Danckwert-Goyan folgt

$$t_{ci} = \frac{3\left[\frac{\rho\ \pi}{6}\right]^{\frac{1}{3}} d_{i0}^{2}}{2\ e + b\left[\frac{\rho\ \pi}{6}\right]^{\frac{1}{3}} d_{i0}} \qquad \text{Gl.2.94}$$

2.3.2 Problemstellung

Auf Grund der theoretischen Überlegungen sollte es möglich sein, die Auflösung eines beliebigen multipartikulären Systems zu beschreiben.

Voraussetzung dafür, unabhängig vom betrachteten Modell des Lösungsprozesses, ist die Zuläßigkeit der Normierung sowohl der Auflösung als auch der Lösungsgeschwindigkeit nach der Ausgangsmasse des untersuchten Pulvers. Darin liegt die Annahme verborgen, daß bei der Auflösung die einzelnen Partikel des Pulvers unabhängig voneinander sind bzw die Annahme der Additivität für den Auflösungsprozeß.

Eine experimentelle Unterscheidung der den verschiedenen Modellen zugrunde liegenden Gesetze, dem 1. bzw dem 2.Fick'schen Gesetz, sollte durch eine unterschiedliche Agitation des Lösungsmittels möglich sein. Diese wird durch den Agitationsparameter p des Modells nach Danckwert-Goyan berücksichtigt, das auf dem 2.Fick'schen Gesetz aufbaut. In den anderen Modellen, die auf dem 1.Fick'schen Gesetz gründen, kann sich die Agitation nur indirekt durch Änderung der Diffusionsparameter, also der adhärierenden Filmschichtdicken h, bemerkbar machen.

Werden als Proben Pulver mit genügend großem Abstand der Größe zwischem kleinsten und größtem Partikel und unterschiedlichem Modalwert der Verteilung eingesetzt, dann lassen sich sowohl die Annahmen der drei auf dem 1.Fick'schen Gesetz beruhenden Modelle zur Abhängigkeit der adhärierenden Filmschicht von der Teilchengröße, als auch die Theorie der multipartikulären Auflösung überprüfen.

Handelt es sich bei den eingesetzten Pulvern um Fraktionen, die durch Vermahlen einer Charge anisotroper Kristalle gewonnen wurden, dann können zusätzlich die Überlegungen zur Auflösung anisotroper Körper untersucht werden. Werden dabei zwei unterschiedlich kristallisierende Substanzen eingesetzt, so sind sowohl die Thesen zur Beschreibung von beliebigen Kristallen, als auch zur Beschleunigung der Auflösung durch Zerkleinerung überprüfbar.

Von Veng Pedersen sind in diesem Zusammenhang der Einfluß der Einwaage, der Dichteverteilung der Partikel, jedoch nicht der Einfluß

der Zerkleinerung und des Durchflusses auf die Auflösung untersucht worden (32,43).

Als für diese Arbeit mehr qualitative Versuchsebenen ergeben sich so die Einwaage, der Durchfluß und die Substanz. Für eine Diskussion reicht bei diesen Einflußgrößen eine Variation in zwei Ebenen aus, während für die mehr quantitative Einflußgröße Partikeldurchmesser eine Variation in mehr Versuchsebenen angestrebt werden muß. Bei vier verschiedenen Korngrößen sollten in der Diskussion sowohl Differenzierungen zwischen den Modellen möglich sein, als auch Aussagen zur Beschreibung der Auflösung anisotroper Kristalle.

3. Versuchsaufbau

3.2 Auswahl der Methode

Da bei der Herleitung der Modelle zur Beschreibung der Auflösung in allen Fällen die Annahme von 'sink'-Bedingungen gemacht wurde, darf die im Versuch gemessene Konzentration c_t zu keinem Zeitpunkt mehr als ein Zehntel der Sättigungskonzentration c_s betragen. Der Versuchsaufbau muß diese Grundbedingung einhalten können und gleichzeitig die teilweise sehr geringen Massenbeiträge der einzelnen Kornfraktionen des Pulvers für das Auflösungsverhalten feststellen. Gelingt es dabei zufällige Einflüsse auf den Versuch so klein wie möglich zu halten, dann sollte der Versuchsaufbau in der Lage sein, die im theoretischen Teil festgestellten Einflüsse auf den Auflösungsverlauf aufzudecken.

Dazu scheint ein offenes, differentiell messendes System, wie eine Durchflußzelle eher geeignet, als ein geschlossenes integrativ messendes System, wie die Bechermethode. Untersuchungen von Langenbucher haben gezeigt, daß die Durchflußzelle Unterschiede aufdecken kann (37,38,42). Cox stellte fest, daß die Bechermethode, wie sie von Levy vorgestellt wurde, durch viele apparative Größen beeinflußt wird (48,39,40,41). In der Durchflußzelle ist eher ein homogenes Strömungsfeld zu erzielen, als im Becher. Durch entsprechende Wahl des Durchflusses ist auch die Bedingung von 'sink'-Konzentrationen der Lösung leichter einzuhalten.

Für statistisch aussagekräftige Ergebnisse kann auf eine mehrfache Wiederholung der einzelnen Versuche nicht verzichtet werden, selbst, wenn die Versuchsbedingungen exakt eingehalten werden können. Während der einzelnen Versuche sollten zu Beginn so viele einzelne Messungen, Proben, gezogen werden, wie es nur möglich ist, um die schnelle Veränderung der Lösungsgeschwindigkeit zu erfassen. Gegen Ende können die Messungen in größeren Zeitintervallen erfolgen, es muß nur lange genug gemessen werden (siehe Abb.2.3.II).

Die Messung selbst soll eine möglichst hohe Dynamik besitzen, d.h. der Abstand zwischem kleinsten und größtem bestimmbaren Meßwert soll so groß wie möglich sein.

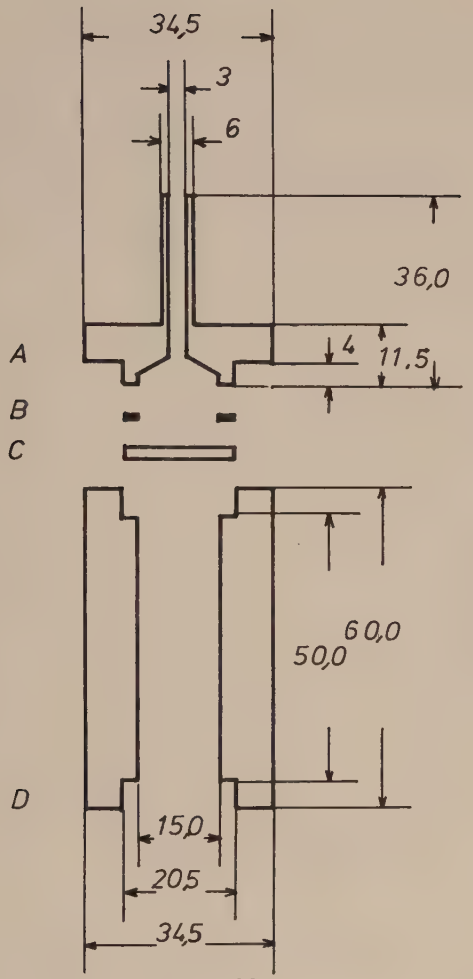
Auf Grund dieser Überlegungen wurde ein Aufbau aus vier gleichzeitig zu betreibenden Durchflußzellen konzipiert. Die Bestimmung

der Konzentration des gelösten Stoffes im Eluat soll spektralphotometrisch mit vorgeschalteter, variabler Verdünnung erfolgen. Wenn es gelingt den Durchfluß durch die Zellen konstant zu halten, dann kann der Lösungsverlauf durch punktuelle Messungen beschrieben werden. Das zwischendurch anfallende Eluat wird verworfen. Nachteil der Methode ist der technisch bedingte Zeitbedarf zwischen zwei Messungen, er ist größer, als zu Beginn des Lösungsprozesses toleriert werden kann. Daher muß eine Möglichkeit geschaffen werden, die einzelnen Proben zwischen Gewinnung und Messung zu lagern. Um all diese Forderungen leicht und bequem erfüllen zu können, wurde eine Steuerung des Versuchs durch einen Rechner vorgesehen.

3.1.1 Durchflußzelle

Bei der Konzeption der Durchflußzelle wurde darauf geachtet möglichst gleichförmige Strömungsverhaeltnisse vorzugeben, um an allen Stellen in der Zelle gleiche Versuchsbedingungen zu erhalten. Damit wird auch die Gefahr des Vermischens verschiedener Eluatteile verringert, nicht aber Phänomene der Längsdiffusion, deren Einfluß auf das Ergebnis nur dann veringert werden kann, wenn das Volumen der ableitenden Bauteile so klein wie möglich gehalten wird. Auch ist darauf zu achten, daß ungelöste Partikel nicht aus der Zelle ausgeschwemmt werden.

Das Ergebnis dieser Anforderungen ist die in Abb.3.1.1.I gezeigte Zelle. Bei ihrer Konstruktion wurde darauf geachtet, sie so robust und einfach wie möglich zu gestalten. Die Zelle ist oben und unten durch die Deckel A, die Glassinterfritten C und die Dichtungen B verschlossen, in der Abbildung ist nur der obere Deckel, Dichtung und Fritte gezeigt. Die Fritten dienen dazu, sowohl einen gleichmäßigen Eintritt des Lösungsmittels zu gewährleisten, als auch ein Ausschwemmen ungelöster Teilchen zu verhindern. Die Zuführung des Lösungsmittels erfolgt von unten. Als Material wurde V4A-Stahl verwandt, der leicht zu reinigen ist und eine gute Wärmeleitung besitzt. Die Konstruktion der Zelle lehnt sich insgesamt mehr an das erste Konzept von Langenbucher an, als an die Konzeption von Veng Pedersen (37,43).



A Deckel
B Silikondichtung
C Glassinterfritte
D Zellenkörper

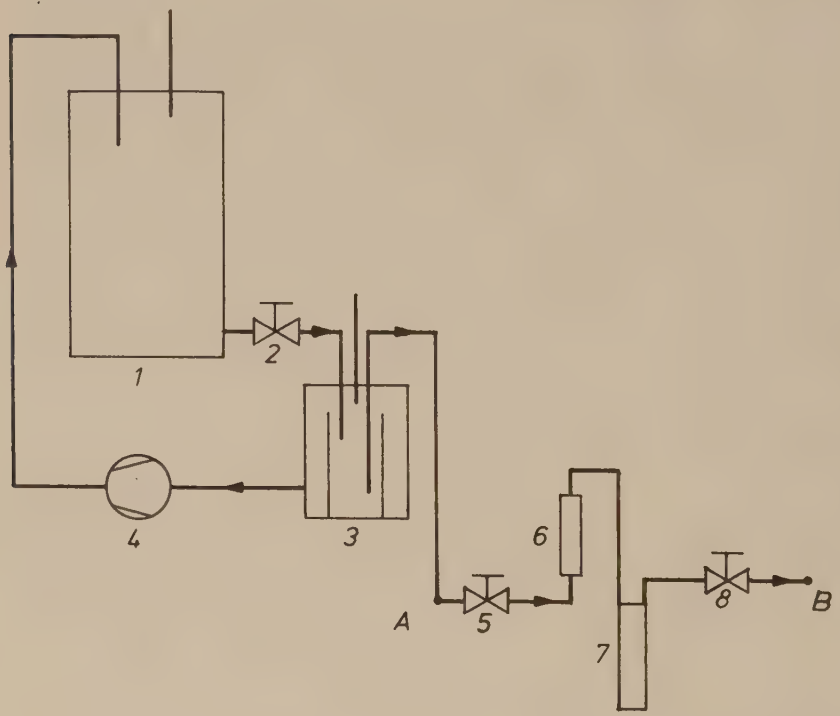
Abb.3.1.1.I Durchflußzelle

3.1.2 Lösungsmittelversorgung

Arbeiten von Lerk und Zuurman zeigen, daß für den Prozeß der Lösung in einer Durchflußzelle nicht nur die mittlere Flußrate, sondern auch die Art der Strömung wichtig ist (44). Peristaltisch pulsierende Ströme führen zu schnellerer Auflösung als gleich-

förmige, bei ansonsten gleicher Durchflußrate. Letztere muß zudem über die gesamte Versuchsdauer konstant gehalten werden, um die hier gewählte Methode der Auswertung zu ermöglichen.

Als Methode der Lösungsmittelversorgung wurde daher der Aufbau von Obereichholz-Bangert übernommen, der auf dem hydrostatischen Prinzip beruht und einen konstanten, pulsfreien Flüssigkeitsstrom liefert (45).



1 Vorratsbehälter
2 Sperrventil
3 Marriot'sche Flasche
4 Pumpe
5 Regelventil
6 Durchflußmesser
7 Wärmetauscher
8 Sperrventil

A Anschluß weiterer Einheiten
B Anschluß Zelle

Abb.3.2.1.I Lösungsmittelversorgung

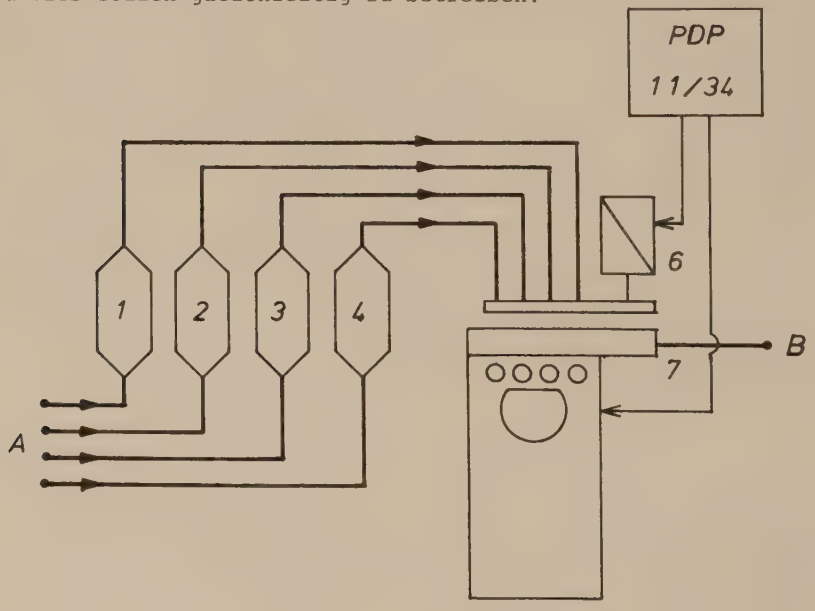
Der Aufbau beruht auf dem Prinzip der Marriot'schen Flasche (3), die im Überlauf betrieben wird. Sie liefert am Punkt A einen konstanten hydrostatischen Druck, so daß mit Hilfe eines Regelventils (5) ein variabler Flüssigkeitsstrom eingestellt werden kann, der nach Passieren eines Wärmetauschers (7) am Punkt B in eine Durchflußzelle geleitet wird. Weitere Versorgungseinheiten, bestehend aus Regel- und Sperrventil (5,8), Durchflußmesser (6) und Wärmetauscher (7) können am Punkt A angeschlossen werden.

3.1.3 Aufbau der Geräte

Der Versuchsaufbau ist so angelegt, daß seine Steuerung über einen 'Real-Time' arbeitenden Rechner, DEC PDP 11/34, erfolgen kann. Der Versuch wurde in zwei Teile geteilt, die Probenziehung und die Probenanalytik, da durch den Zeitbedarf der Analysenmethode die Proben zwischengelagert werden müssen.

3.1.3.1 Probenziehung

Die Auflösung ist ein temperaturabhängiger Prozeß, daher sind die Durchflußzellen und die Wärmetauscher in ein Wasserbad eingebracht, das in Abb.3.1.3.I nicht gezeigt ist. Insgesamt sind bis zu vier Zellen gleichzeitig zu betreiben.



1-4 Durchflußzelle
5 Fraktionssammler
6 Magnet 'Galgen'
7 Ablaufrinne
A Anschluß Lösungsmittelversorgung
B Abfluß

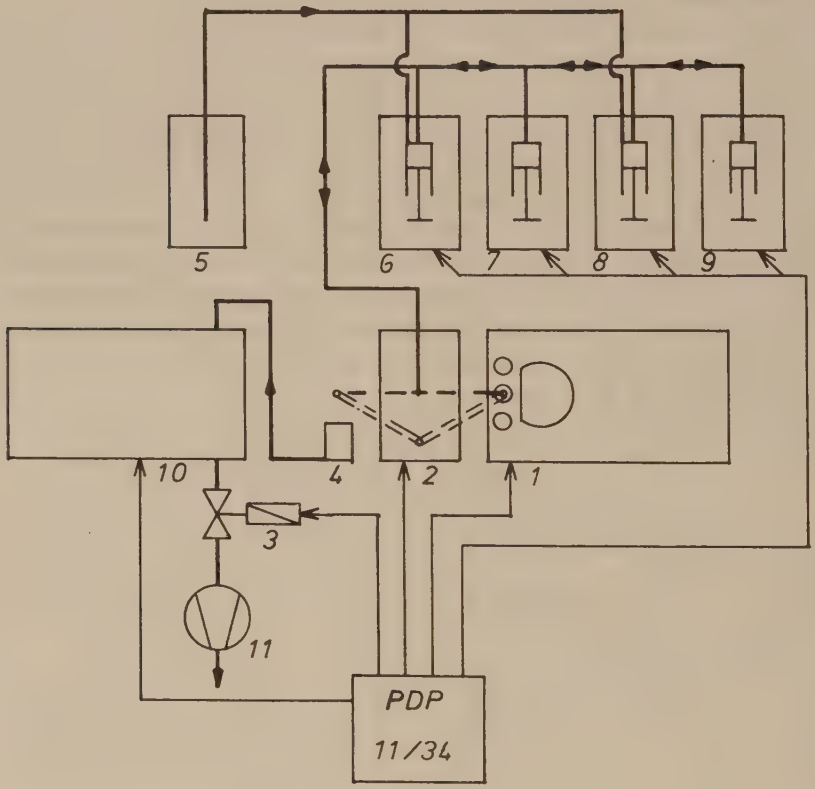
Abb.3.1.3.I Versuchsaufbau der Probenziehung

Über Teflonschläuche werden die Lösungen zu einem beweglichem Arm, dem Galgen, geführt, der durch einen Elektromagneten (6) betätigt, die Lösungen wahlweise in eine Abflaufrinne (7) oder in die Probengefäße eines Fraktionssammlers (5) leitet. Diese Gefäße befinden sich in einer Transportkette, so daß sich ihre Identität aus ihrer Reihenfolge ergibt.

Das Programm des Rechners steuert nach einem vom Benutzer gewählten Zeitschema die Probenziehung, dazu wird der Galgen durchflußabhängig zum Zeitpunkt der Probenziehung solange über die Probengefäße gehalten, bis diese gefüllt sind. Danach schwenkt der Galgen in seine Ruheposition über der Ablaufrinne zurück. Der Fraktionssammler rückt dann um soviele Stellen vor, wie Zellen betrieben werden. Der Zeitpunkt der Probenziehung wird auf Magnetplatte abgespeichert und gleichzeitig auf einem Kontrollmonitor angezeigt. Als kürzeste Zeit zwischen zwei Probenziehungen wurden für vier gleichzeitig betriebene Zellen zwölf Sekunden gemessen. Die Zahl der Proben wird nur durch die Anzahl der in der Transportkette bereitgestellten Gefäße begrenzt.

3.1.3.2 Probenanalytik

Die Gehaltsbestimmungen der Proben erfolgte durch spektralphotometrische Messung.



1	Fraktionssammler	5	Verdünnungsmedium
2	Transferiereinheit	6-9	Kolbenbüretten
3	Magnetventil	10	Spektralphotomete
4	Mischgefäß	11	Pumpe

Abb.3.1.3.II Versuchsaufbau der Probenanalytik

Zur Verdünnung der Proben wurde eine Gruppe von Kolbenbüretten genutzt (6-9); zwei der Geräte dienen der Probennahme (7,9) zwei der Verdünnung (6,8) mit dem in (5) vorrätigem Verdünnungsmedium. Das Volumen der Büretten kann durch entsprechende Auswahl der Kolbenbüretten selbst und deren Hub bestimmt werden, bei entsprechender Kombination der Geräte lassen sich sechs verschiedene Verdünnungsstufen erreichen, hier zwischen 88,5 und 2,9 als Verdünnungsfaktoren, als Quotient aus Proben- und Lösungsmittelvolumen. Die für die Probe notwendige Verdünnung ermittelt das Programm des Rechners aus den Extinktionen, den Verdünnungen und den Zeitpunkten der Ziehung der vorgegangenen zwei Proben der jeweiligen Zelle. Es nimmt dabei einen exponentiellen Abfall der Konzentration an. Die Probe wird dem Gefäß in der Transportkette des Fraktionssammlers (1) entnommen, mit der Transferiereinheit (2) ins Mischgefäß (4) gebracht und dort verdünnt. Danach wird die Probe mit Hilfe der der Pumpe (11) durch eine Durchflußküvette im Spektralphotometer (10) gesaugt und dort, nach einer Pause, dreimal nach jeweils erneuter Pause vermessen.

Die Pausen sollen Gasblasen die Möglichkeit geben, nach oben aus dem Lichtstrahl des Photometers herauszusteigen. Nach Abschluß der Messung werden Mischgefäß und Küvette mit Verdünnungsmedium gespült. Liegt die gemessene Extinktion außerhalb durch das Steuerungsprogramm vorgegebener Grenzen, so wiederholt die Anlage diese Messung mit einem verbesserten Verdünnungsfaktor, falls dazu das noch vorhandene Probenvolumen ausreicht. Der Zeitpunkt der Probenziehung, ihre Extinktion und Verdünnungsfaktor werden auf Magnetplatte gespeichert.

Um eine Verfälschung der Messungen durch Drift des Photometers auszuschließen, wird zu Beginn das Gerät manuell abgeglichen, und jeweils nach fünfzehn Messungen die Extinktion des Verdünnungsmediums bestimmt. Diese Werte werden von allen folgenden Messungen als Blindwert abgezogen.

Beim Aufbau der Anlage wurde darauf geachtet, die Schlauchverbindung zwischen Transferiereinheit und Kolbenbüretten so lang zu wählen, daß keine Flüssigkeit aus der Probe in die Büretten gelangen kann, andererseits wurde die Verbindung zwischen Mischgefäß

und Durchflußküvette so kurz wie möglich gehalten.

Bei den Geräten handelt es sich um

Fraktionssammler (Typ Nr. 856 032)
Kolbenbüretten (Dilustatik) und
Transferiereinheit (Typ Nr. 855 852) der Fa. Braun-Melsungen
Spektralphotometer PMQ III mit
Verstärkereinschub und
Prismenmonochromator MQ III der Fa. Zeiss-Oberkochem

Mischgefäß und Schläuche bestehen aus Teflon, die Küvette aus Quarz, Typ QS der Fa. Helma, mit 1 cm optischer Weglänge. Eine Adsorption von Arzneistoff an den Bauteilen konnte ausgeschlossen werden. Ventile und Elektromagnete bestehen aus handelsüblichen Bauteilen.

Die zur Steuerung durch den Rechner notwendigen Schnittstellen, der zur Digitalisierung des Ausgangssignals des Photometers notwendige Analog-Digitalwandler und die an den Geräten notwendigen Umbauten wurden im Hause hergestellt und durchgeführt.

Die zur Steuerung notwendigen Programme finden sich in Anhang 8.3.

3.1.4 Toleranzen des Versuchsaufbaus

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Versuchsergebnisse hängt unter anderem von den Toleranzen des Versuchsaufbaus und seiner Komponenten ab.

Der Zeitpunkt der Probenziehung wird durch die im Prozeßrechner integrierte Uhr bestimmt, diese ist an die Netzfrequenz, 50 Hz, gekoppelt, entsprechend ist ihre Genauigkeit.

Komplizierter ist die Abschätzung der Güte der Analytik, da hier sowohl Einflüsse aus den einzelnen Geräten, als auch aus der Steuerung durch den Rechner zusammenkommen.

Die Volumina der Kolbenbüretten wurden gravimetrisch mit Hilfe der Dichte des Verdünnungsmediums bestimmt, die Ergebnisse sind in Tab.3.1.4.I zusammengefaßt. Die Wägungen erfolgten, wie alle anderen Wägungen zu dieser Arbeit auch, mit einer Satorius Analysenwaage 2472.

Bürette	$\bar{x}$ ml	s % rel	
V 6	0.1591	0.36	
V 7	6.9527	0.07	
V 8	1.0069	0.09	
V 9	3.9393	0.09	n = 10

Tab.3.1.4.I Volumina der Kolbenbüretten

Die Daten des Spektralphotometers sind den technischen Unterlagen der Fa. Zeiss entnommen

Reproduzierbarkeit	besser 0.1 % Transmission
photometrische Richtigkeit	besser 0.3 % T
Verstärkerdrift	besser 0.1 % T/h

Das Zusammenwirken aller Komponenten und der Steuerung wurde getestet, indem eine Sulfanilamidlösung, 134.2 µg/ml in pH 7 Phosphatpuffer, in vier Gruppen zu zehn Werten vermessen wurde. Dies geschah, da maximal vier Zellen gleichzeitig betrieben werden können. Durch den Vergleich der gemessenen Konzentrationen für jede der vier Gruppen miteinander und mit dem theoretischen Wert kann die Zuverlässigkeit der Anlage und die Gleichwertigkeit der Ergebnisse für die vier Zellen geprüft werden (siehe Tab.3.1.4.II).

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
$\bar{x}$ µg/ml	134.4	134.3	135.6	134.3
s %	1.24	1.64	1.97	0.86

n = 10

Gesamtmittelwert : 134.7 µg/ml Gesamtstandardabweichung : 1.49 %

Tab.3.1.4.II Ergebnisse des Kontrollversuchs zur Analytik

Weder unterscheiden sich die Varianzen der Gruppen, getestet nach Hartley, noch die Gruppenmittelwerte, getestet durch Varianzanalyse (46,48). Dies bedeutet eine gute Zuverlässigkeit der Anlage, da sich weder wahrer und gefundener Gehalt an Sulfanilamid noch die Gruppenmittelwerte statistisch signifikant unterscheiden.

4. Materialien

4.1 Arzneistoffe

Für die Auswahl der Arzneistoffe waren die chemisch-physikalischen Eigenschaften von überragender Bedeutung, weniger die therapeutische Anwendung. Die Substanzen sollten sich leicht in großen Kristallen unterschiedlicher Form darstellen lassen, ihre Löslichkeit nicht zu hoch und verschieden sein. Beide Substanzen mußten sich zudem für die gewählte Analysenmethode eignen, d.h. sich spektralphotometrisch mit ausreichender Empfindlichkeit nachweisen lassen.

Die chemische Struktur von Sulfonamiden gestattet einen spektralphotometrischen Nachweis der gut kristallisierenden Substanzen. Daher fiel die Wahl auf sie.

Durch die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit lassen sich leicht große, annähernd ideal geformte Kristalle dieser Stoffe gewinnen. Eine, fast gesättigte, Lösung der Substanz wird langsam von Siedetemperatur auf Raumtemperatur abgekühlt, aus der dadurch übersättigten Lösung können große Kristalle ausfallen.

4.1.1 Sulfanilamid

Sulfanilamid ist der Prototyp aller Sulfonamide. Die Substanz wird heute therapeutisch nicht mehr angewandt, da ihre Derivate wesentlich bessere Eigenschaften besitzen.

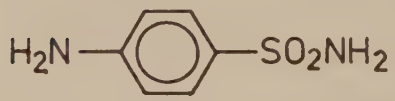


Abb. 4.1.1.I Sulfanilamid

Die in Plättchen kristallisierende Substanz ist eine sehr schwache Säure, pK_s 10.43, die bei pH 7 völlig undissoziiert vorliegt (53). Ihre Löslichkeit liegt laut Literatur zwischen 2.6 g/l bei 10° C und 477 g/l bei 100° C in Wasser (51). Weitere Kenndaten sind in Tab.4.1.I aufgeführt.

4.1.2 Sulfisomidin

Die Substanz gehört zu den heute noch genutzten Sulfonamiden, insbesondere bei Infektionen der Atem- und Harnwege (49,52). Sie kristallisiert in langen, dünnen Nadeln.

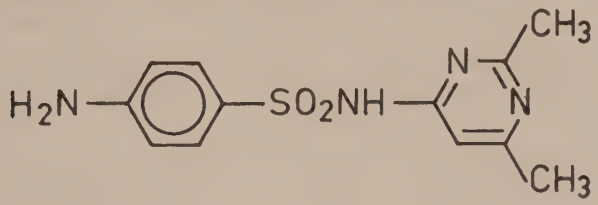


Abb.4.1.2.I Sulfisomidin

Bei Sulfisomidin ist der pK_s 7,4, bei pH 7 sind etwa 71 % der Substanz dissoziert (53). Die Löslichkeit liegt zwischen 1,2 g/l bei 15° C und 20.0 g/l bei 100° C in Wasser (54). Weitere Kenndaten simd in Tab. 4.1.I.

Beide Substanzen sind unter den gewählten Versuchsbedingungen stabil, über acht Stunden konnte bei einer Lösung der Substanzen in pH 7,0 Phosphatpuffer bei 25° C keine Veränderung der Extinktion festgestellt werden.

Ihre Dichte wurde mit Hilfe eines kalibrierten Luftvergleichspyknometers der Fa. Beckman (Mod. 930) als Mittelwert aus fünf Einzelmessungen bestimmt. Zur Ermittlung der Sättigungslöslichkeit wurden die Substanzen in 25 ml pH 7 Phosphatpuffer eingebracht. Zur Einstellung der Sättigungskonzentration wurde 47 Stunden bei 25° C über einem Bodenköper des Stoffes gerührt. Die Gehaltsbestimmung des filtrierten Überstands wurde dreimal durchgeführt. Für die Dichtebestimmung, die Ermittlung der Eichkurven und für die Bestimmung der Sättigungslöslichkeit wurden Substanzproben benutzt, die ebenso behandelt waren, wie die Pulver, die in den Versuchen selbst eingesetzt wurden.

	$c_{s\ 25°\ C}$ g/l	s_{rel} %	$\rho_{25°\ C}$ g/l	s_{rel} %
Sulfanilamid	7.7670	2.47	1.4218	1.11
Literatur (51)	7.5			
Sulfisomidin	3.1452	2.45	1.3659	1.39
Literatur (54)	3.0			

Tab. 4.1.Ia Löslichkeit und Dichte der verwandten Arzneistoffe

	$E^{1\%}_{1cm}$ Lit.	$E^{1\%}_{1cm}$ exp.	$E^{0\%}_{1cm}$ exp.	m ml/mg	s %
Sulfanilamid	900 (55)	880.3	-.0027	.08803	.1
gemessen bei					
254 nm		877.9	-.0050	.08779	.03
in 0,1 n NaOH					
		869.7	-.0057	.08697	.02
Sulfisomidin	760 (56)	757.6	-.0002	.07576	.04
gemessen bei					
262 nm		759.5	-.0011	.07595	.04
in 0,1 n NaOH					

Tab. 4.1.Ib Ergebnisse der Eichkurven (m = Steigung der Eichgrade)

4.1.3 Herstellung der Pulverfraktionen

Für die Untersuchung des Verhaltens zerkleinerter, anisotroper Kristalle wurden Pulver unterschiedlicher mittlerer Korngröße benötigt. Um den Effekt der Beschleunigung der Auflösung nachweisen zu können, mußten diese Pulver aus einer Fraktion möglichst großer Kristalle gewonnen werden. Es war bei den ausgewählten Substanzen möglich durch Abkühlen einer bei Siedetemperatur gesättigten Lösung, zu zwischen 1 und 2 mm großen Kristallen zu kommen. Diese wurden nach dem Filtrieren etwa 24 Stunden im Trockenschrank ge-

trocknet. Um die verschiedenen Pulver zu gewinnen, wurden die Kristalle wenige Sekunden in einer Mörsermühle vermahlen und erneut getrocknet.

Die so gewonnenen Pulver wurden mit einem Luftstrahlsieb, jeweils eine Stunde lang, in aufsteigender Reihenfolge der Maschenweite gesiebt (Alpine Luftstrahlsieb, Siebe der Fa. Retsch nach DIN 4188). Die Porenweiten der Siebe waren dabei 45 µm, 63 µm, 90 µm, 125 µm und 180 µm. Da sich sich nach dem ersten Sieben in den einzelnen Fraktionen ein erheblicher Feingutanteil fand, wurde jede Fraktion nochmals für dreißig Minuten auf demjenigen Sieb gesiebt, das sie ursprünglich nach unten begrenzte. Abschließend wurden die Fraktionen erneut getrocknet und danach dicht verschlossen aufbewahrt.

4.2.1 Korngrößenanalyse

Nach den theoretischen Überlegungen zur Auflösung polydisperser Pulver ist deren Lösungsverhalten aus der Häufigkeit der verschiedenen Teilchenklassen erklärbar (siehe Gl.2.89 und Gl.2.90). Durch klassifizierende Methoden der Korngrößenanalyse ist es möglich, die Häufigkeit einzelner Partikelklassen zu bestimmen. Je genauer die Angaben zur relativen Häufigkeit der einzelnen Klassen sind, desto besser sollten die experimentellen Ergebnisse interpretierbar sein.

Alle Methoden der Pulveranalyse haben jedoch den Nachteil erst bei sehr großen Stichproben statistisch relevante, reproduzierbare Ergebnisse zu liefern. Daher empfielt es sich eine sinnvolle Mittelung der experimentell festgestellten Häufigkeiten durchzuführen, indem diese Werte mit Methoden der nichtlinearen Regression an theoretische Dichteverteilungsfunktionen angepaßt werden. Die so erhaltenen Werte für die Häufigkeit einzelner Partikelklassen, gewonnen durch die Auswertung einer kleinen Pulverprobe, sollten für das gesamte Pulver repräsentativ sein.In aller Regel sind Dichteverteilungen von Pulvern linkssteil, es können aber auch symmetrische Verteilungen gefunden werden (33,34).

Neben der Tatsache, daß erst große Stichproben zu sinnvollen Ergebnissen führen, ist die mangelnde Vergleichbarkeit verschiedener Methoden ein Problem von Pulveranalysen. Arbeiten von Schäfer haben

gezeigt, das ein direkter Zusammenhang zwischen Pulveroberfläche, die durch mikroskopische Bildanalyse der Partikel des Pulvers bestimmt wird, und der Lösungsgeschwindigkeit besteht (57). Daher wurde seine Methode auch bei dieser Arbeit angewandt.

Zur Auswertung wurden von Proben aus den einzelnen Kornfraktionen mit Hilfe eines Photomikroskops Negative angefertigt (Mikroskop Dialux der Fa. Leitz). Diese Aufnahmen wurden dann auf ein Digitalisiertablett projeziert, um sie mit Rechnerunterstützung auszuwerten (Bitpad One der Fa. Summagraphics). Als Kenngröße diente der Durchmesser eines flächengleichen Kreises. Der Umfang der Partikel wurde in den Rechner eingegeben, die eingeschlossene Fläche diente zur Berechnung des Äquivalentkreisdurchmessers. Einflüsse der Form sollten sich so direkt in den Kenngrößen der Lösungsfunktionen niederschlagen (siehe Kap.2.2.1 und Kap.2.2.2). Gleichzeitig wurde der Martin'sche Durchmesser in x- und y-Richtung bestimmt, um das Ergebnis der Analyse weiter abzusichern. Die absolute Größenbestimmung erfolgte durch Eichung mit einem Objektmikrometer, das unter gleichen Bedingungen, wie die Pulverproben, photographiert und ausgemessen wurde.

4.2.2 Dichteverteilungsfunktionen

4.2.2.1 Gauß'sche Normalverteilung

Die klassische symmetrische Dichteverteilungsfunktion ist die Gauß'sche Glockenkurve (35)

$$y = l_0(x) = \frac{1}{\sigma \left[2\,\pi\right]^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{x-\mu}{\sigma}\right]^2} \qquad \text{Gl.4.1}$$

Die Grenzen der Funktion liegen im negativem und positivem Unendlichem, bei der Anpassung ist es daher notwendig zu überprüfen, ob eine mathematisch mögliche Aussage physikalisch sinnvoll ist. Die Funktion ist stetig, jedoch werden Meßwerte in aller Regel in Gruppen zusammengefaßt. Dabei wird die Wahrscheinlichkeit der Gruppe allen Mitgliedern zugeordnet, wichtig ist daher die Auswahl des Bezugspunktes, des Punktes in der Gruppe, dessen Wahrscheinlichkeit allen Gruppenmitgliedern zugeordnet wird.

4.2.2.2 Logarithmische Normalverteilung

Als Modellfunktion für eine linksschiefe Verteilung soll die logarithmische Normalverteilung dienen (74)

$$y = l_0(x) = \frac{1}{\sigma \left[2\,\pi\right]^{\frac{1}{2}}} \frac{1}{x} e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{\ln x - \ln \mu}{\sigma}\right]^2} \qquad \text{Gl.4.2}$$

Die Funktion leitet sich von der Gauss'schen Glockenfunktion ab, ist aber nur für positive Werte definiert. In angelsächsichen Schriften fehlt oft der Faktor 1/x in den 'log-normal-distributions', der zur Normierung der Funktion benötigt wird.

Die nichtlineare Regression mit beiden Funktionen ermittelt nur die Schätzwerte der Parameter zur Grundgesamtheit. Der zufällige Fehler bei der experimentellen Bestimmung der Häufigkeiten einzelner Klassen von Pulververteilungen sollte aber im allgemeinen größer sein als die Abweichung dieser Schätzwerte von den wahren

Parametern der Grundgesamtheit. Die nichtlineare Regression für experimentell bestimmte Pulververteilungen sollte somit deren Güte verbessern, wenn, dies muß im Einzelfall überprüft werden, empirische und theoretische Verteilung im Typ identisch sind.

4.2.2 Auswertung der Korngrößenanalysen Statistische Absicherung der Ergebnisse

Als notwendige Partikelzahlen für eine repräsentative Bildanalyse werden in der Literatur fünfhundert bis tausend genannt (58). Die Analyse ist dann repräsentativ, wenn eine Erhöhung der Partikelzahl zu keiner Veränderung der Dichteverteilung führt. Diese Tatsache wurde für die Analyse der Daten genutzt, denn demnach sollten bei ausreichend großen Proben die Martin'schen Durchmesserverteilungen in x- und y-Richtung zu einander ähnlichen Verteilungen führen. Deren Schwerpunkte sollten mit dem Modalwert der Verteilung des Äquivalentkreises identisch sein.

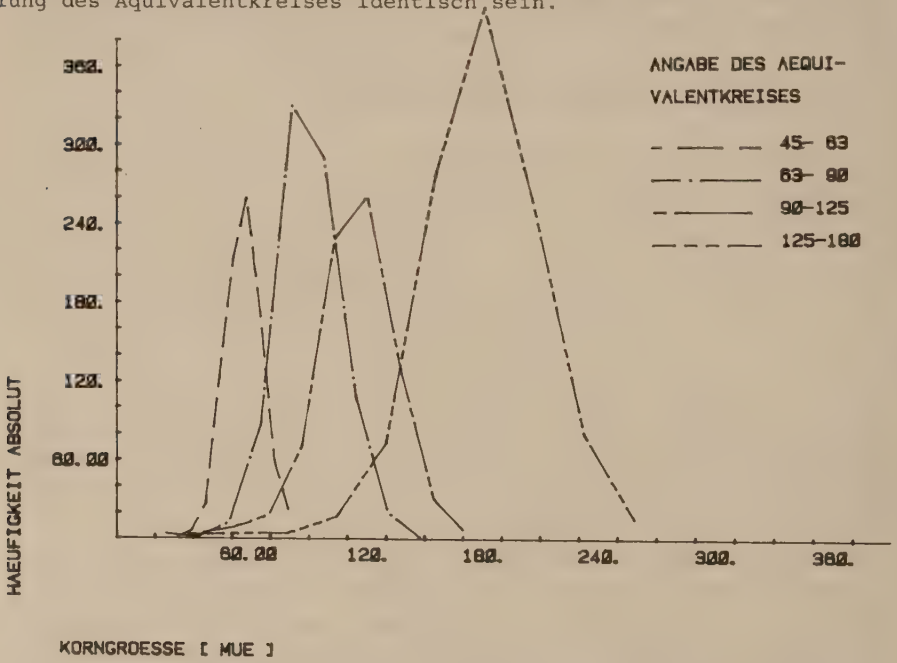


Abb.4.2.3.I Pulverfraktionen der Substanz Sulfanilamid

Die Verteilungen sind aus den Daten der Bildanalyse gewonnen worden, indem die Häufigkeit einzelner Kornklassen bestimmt wurde. Die Klassenzahl z wurde nach der Regel von Sturges aus der Stichprobengröße N bestimmt (59)

$$z = 1 + 3.32 \ln N \qquad \text{Gl.4.3}$$

Als Klassenmerkmal der linksoffenen Intervalle wurde die rechte Klassengrenze gewählt, da bei der Auswertung der Auflösungskurven die jeweilige Klasse solange berücksichtigt werden kann, wie ihre größten Mitglieder noch vorhanden sind. Die Ergebnisse der Analyse für die Äquivalentkreise sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

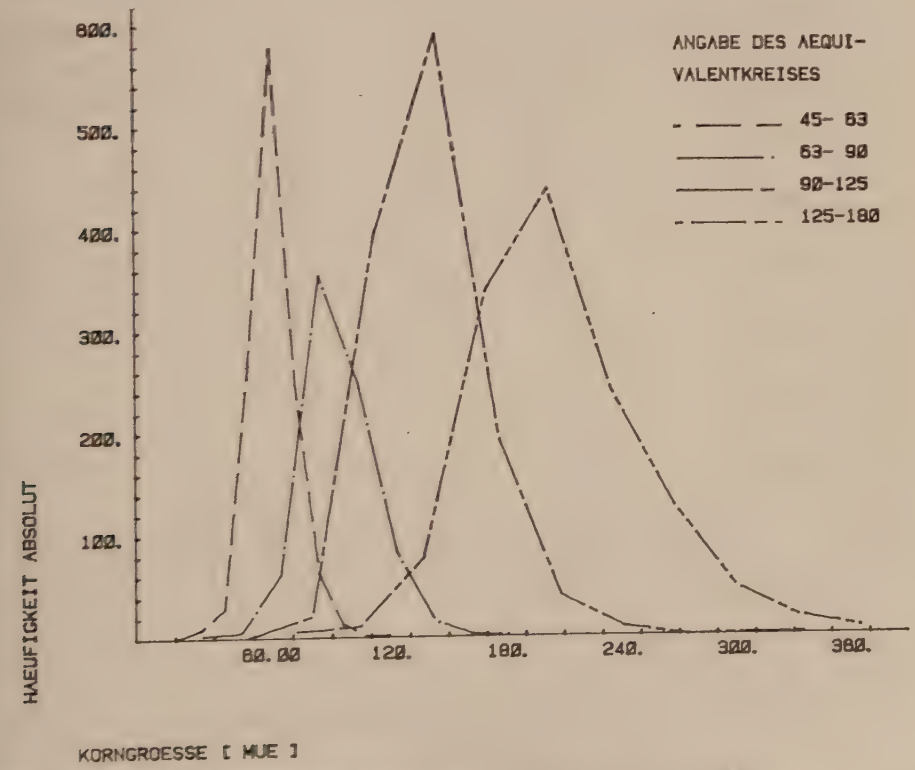


Abb. 4.2.2.II Pulverfraktionen der Substanz Sulfisomidin

Für die Analyse einer einzelnen Verteilung wurden die Verteilungen der drei verschiedenen Durchmesser verglichen, das hier gezeigte Beispiel ist repräsentativ für alle anderen Analysen (Abb.4.2.3.I).

Nachdem durch optischen Vergleich festgestellt wurde, ob die ermittelten Verteilungen als repräsentativ für das betrachtete Pulver angenommen werden können, wurden die Kenngrößen der Verteilungen ermittelt.

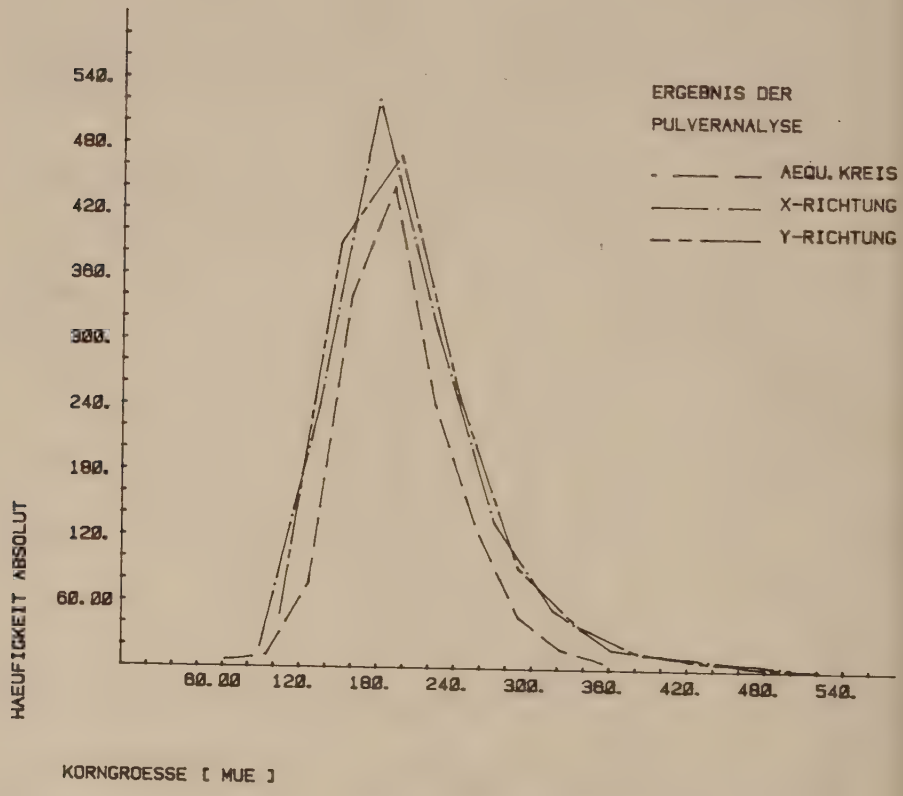


Abb.4.2.3.III Durchmesserverteilungen Sulfisomidin
Fraktion 125-180 µm

Gearbeitet wurde nach dem Simplexverfahren in der Modifizierung nach Nelder und Mead (60). Zielgröße, deren absolute Größe verringert werden sollte, war die Summe der Abstandsquadrate, SFQ. Als Modellfunktionen wurden die vorgestellten Dichteverteilungen verwandt (Gl.4.1 und Gl.4.2). Die Güte der Regression wurde durch Berechnung der Konturen gleicher Fehlerquadratsumme, wie von Atkins vorgeschlagen, mit Hilfe eines Programms nach Süverkrüp kontrolliert (61,62). (Weitere Erläuterungen zu diesem Verfahren siehe Kap.6) Ohne Ausnahme liegt bei allen Rechnungen das ermittelte Minimum der SFQ im Bereich des Zentrums der Kontur, d.h. alle Regressionen haben ein einwandfreies Ergebnis geliefert, jedoch ist die Schätzungsgüte der Parameter unterschiedlich, der Mittelwert läßt sich um den Faktor vier genauer ermitteln als die Varianz.

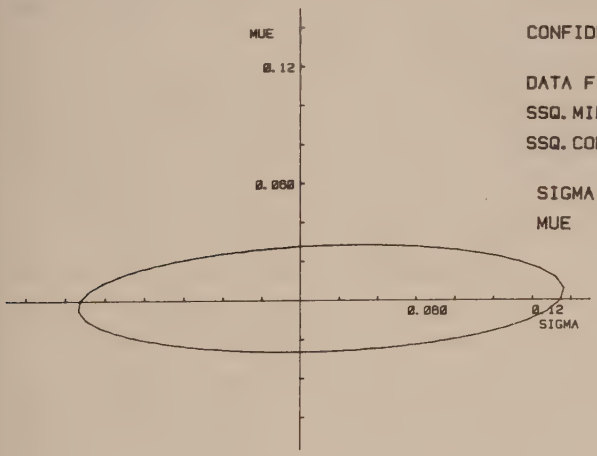


Abb. 4.2.2.IV Konturberechnung für Sulfisomidin, Korngröße 125 - 180 µm

Eine, vom rechnerischen Ergebnis, einwandfreie Regression sagt jedoch noch nicht aus, ob die, den experimentellen Daten zugrunde gelegte Verteilung, diese auch zutreffend beschreibt. Nur wenn dies der Fall ist, führt die Regression zu einer wirklichen Erhöhung der Güte des experimentellen Ergebnisses. Daher wurde für beide Verteilungen und die jeweiligen Ergebnisse der Test auf Anpassungsgüte

nach Kolmogorow-Smirnow durchgeführt (63).

In Tab.4.2.1.I,II sind die Ergebnisse für die jeweiligen Verteilungsfunktionen und der Tests aufgeführt, angegeben ist die prozentuale Irrtumswahrscheinlichkeit $\hat{t}$ der Ablehnung der Nullhypothese, die besagt, daß theoretische und experimentell gefundene Verteilung übereinstimmen.

Dichteverteilung	Gauß			Logarithmisch		
	$\bar{x}$	s^2	$\hat{t}$	$\bar{x}$	s^2	$\hat{t}$
	µm		%	µm		%
Fraktion 125-180 µm						
Äquivalentkreis	190.88	28.57	100.0	192.11	.15015	98.7
x-Richtung	189.81	35.98	55.7	191.90	.18944	67.0
y-Richtung	191.72	37.82	15.9	193.33	.19653	84.4
Fraktion 90-125 µm						
Äquivalentkreis	125.67	18.52	99.3	126.45	.14735	93.3
x-Richtung	124.53	21.91	25.1	125.51	.17398	60.0
y-Richtung	131.49	23.08	70.3	132.61	.17616	100.0
Fraktion 63- 90 µm						
Äquivalentkreis	99.73	15.60	73.6	100.41	.15717	100.0
x-Richtung	95.42	17.12	15.7	96.48	.18050	65.9
y-Richtung	100.39	18.80	67.7	101.44	.18872	67.7
Fraktion 45- 63 µm						
Äquivalentkreis	66.41	9.69	100.0	66.80	.14826	74.0
x-Richtung	66.31	13.01	99.3	67.02	.19789	98.8
y-Richtung	67.14	13.40	7.3	67.90	.19817	7.3

Tab.4.2.3.I Statistische Ergebnisse der Pulveranalyse
Sulfanilamid

Dichteverteilung	Gauß			Logarithmisch		
	$\bar{x}$	s^2	$\hat{t}$	$\bar{x}$	s^2	$\hat{t}$
	µm		%	µm		%
Fraktion 125-180 µm						
Äquivalentkreis	209.58	38.4	5.2	211.91	.18650	30.8
x-Richtung	208.56	46.78	0.8	212.07	.22579	31.8
y-Richtung	210.19	49.07	6.0	213.33	.23538	6.0
Fraktion 90-125 µm						
Äquivalentkreis	147.35	25.76	41.5	148.46	.17052	100.0
x-Richtung	138.68	28.50	21.8	140.36	.20720	38.6
y-Richtung	142.64	30.16	3.7	144.42	.21163	3.7
Fraktion 63- 90 µm						
Äquivalentkreis	101.02	16.18	13.0	101.92	.16403	5.0
x-Richtung	99.77	19.09	42.1	100.89	.19242	93.4
y-Richtung	100.18	20.20	26.4	101.40	.20258	62.1
Fraktion 45- 63 µm						
Äquivalentkreis	69.36	9.95	35.7	69.72	.14302	62.2
x-Richtung	66.78	12.24	7.0	67.50	.18356	7.0
y-Richtung	68.6	13.26	2.4	69.48	.19533	85.3

Tab.4.2.3.II Statistische Ergebnisse der Pulveranalyse Sulfisomidin

Für die einzelnen Fraktionen wurden zwischen 750 und 1300 Partikel ausgewertet, bei allen Proben konnten repräsentative Ergebnisse ermittelt werden.

Deutlich ist bei beiden Substanzen der Unterschied der Varianzen, unabhängig von der zugrunde gelegten Dichteverteilungsfunktion, zwischen den Verteilungen des Aquivalentkreises und der Martin'schen Durchmesser. In allen Fällen findet man hier für den Martin'schen Durchmesser eine deutlich breitere Verteilung, die durch die Anisometrie der Partikel verursacht wird. Die Mittelwerte der Fraktionen liegen ebenfalls alle am oberen Rand des Siebschnittes, sie unterscheiden sich nur wenig, egal welche theoretische Verteilung bei der Regression zugrunde gelegt wurde.

Der zur Unterscheidung eingesetzte Test hat nicht die erwünschte

Klarheit erbracht, bis auf eine Ausnahme (siehe Tab.4.2.1.II) kann die Nullhypothese, logarithmische und gefundene Verteilung seien gleich, auf dem fünf Prozent Niveau nicht abgelehnt werden. Etwas häufiger hingegen ist die Gauß'sche Glockenkurve als Beschreibung der experimentellen Ergebnisse abzulehnen.

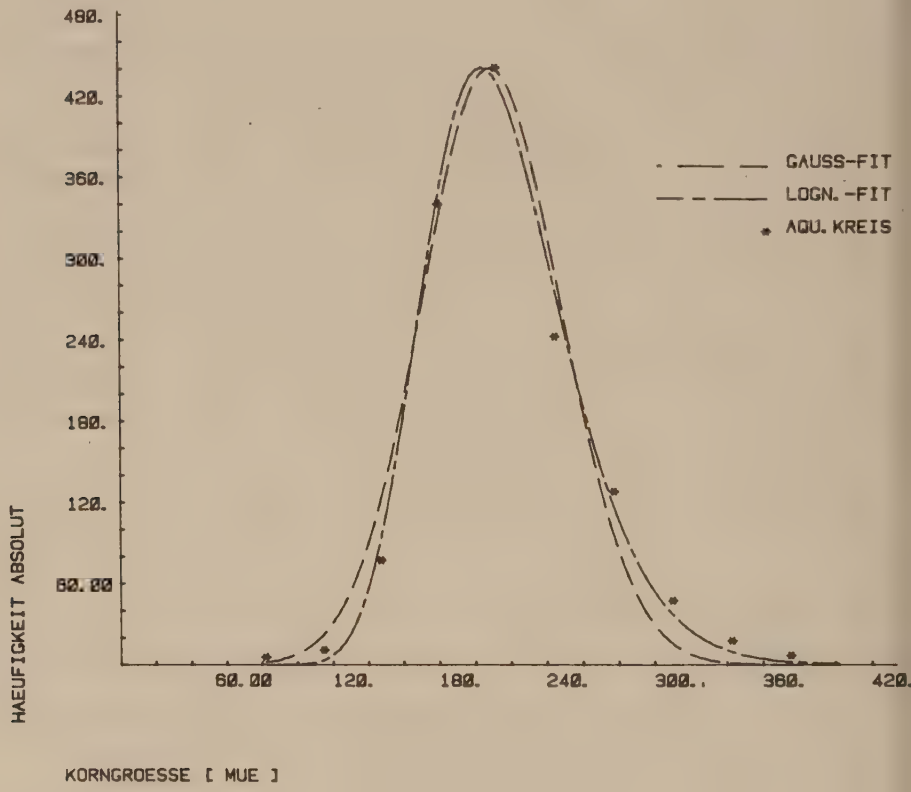


Abb.4.2.3.V Nichtlineare Regression mit Gauß'scher und Logarithmischer Normalverteilung

Da die logarithmische Normalverteilung den rechten Bereich der gefundenen Verteilungen in allen Fällen, in Abb.4.2.3.V ist ein Beispiel gezeigt, besser beschreiben kann als die Gauß'sche, wurden für die weitere Arbeit auch nur die durch die logarithmische Normalverteilung gewonnenen Dichten weiter benutzt, denn die großen Partikel haben, wie in Kap.2.3 gezeigt wurde, einen wesentlichen Einfluß auf die Auflösung der Pulver.

4.3 Matrixmaterial

Alle Modelle zur Auflösung gehen von der Annahme aus, daß die gesamte, theoretisch zur Verfügung stehende Oberfläche der einzelnen Partikel eines Pulvers auch praktisch zur Verfügung steht. Dies ist für ein einzelnes Teilchen bei der monopartikulären Auflösung leicht zu gewährleisten, bei multipartikulären Systemen berühren sich jedoch die einzelen Partikel. Damit steht, zumindest zu Beginn der Auflösung, nicht die gesamte Oberfläche der Teilchen für die Auflösung zur Verfügung. Phänomene der Benetzung wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt (64).

Es gilt also, die Partikel des jeweiligen Pulvers voneinander zu trennen, so daß sie sich räumlich nicht mehr beeinflussen können. Wenn möglich, sollen dabei auch Benetzungs- und Flotationseffekte verhindert, bzw verringert werden.

Als gut benetzbare chemisch inerte Matrix, wurde gewaschener und geglühter Seesand ausgewählt, aus dem mit dem Lösungsmittel keine Verunreinigungen ausgeschwemmt werden konnten, die im spektralen Bereich der Modellarzneistoffe meßbar Licht absorbieren.

Aus Gründen der Mischungsgüte dürfen sich Matrixpartikel und Arzneistoffteilchen in der Größe nicht wesentlich unterscheiden, da zudem ihre Dichten nicht identisch sind (65). Es käme sonst möglicherweise zu Entmischungen, der gewünschte Effekt, die Partikel des Arzneistoffpulvers voneinander zu trennen, träte nicht ein.

Daher wurde der Seesand wie die Arzneistoffe gesiebt und in Fraktionen getrennt, um entsprechend eingesetzt zu werden.

4.4 Lösungsmittel

Das Lösungsverhalten von Feststoffen ist von vielen Eigenschaften des Lösungsmittels abhängig, die in ihrer Summe durch die Sättigungskonzentration im betrachteten Medium wiedergegeben werden. Bei schwachen Elektrolyten, die teilweise dissoziiert vorliegen, setzt sich die Sättigungskonzentration c_s aus der Konzentration der undissoziierten Form, c_{s0} , und der dissoziierten zusammen (66)

$$c_s = c_{s0}\left[1 + \frac{K_a}{[H_3O^+]}\right] \qquad \text{Gl.4.4}$$

Für die Sättigungskonzentration eines schwachen Elektrolyten sind die Dissoziationskonstante und der pH des Lösungsmittels maßgebend. Beide hier verwandten Arzneimittel sind schwache Elektrolyte, für die dieser Zusammenhang zutrifft. Ein deutlich messbarer Einfluß sollte allerdings nur bei Sulfisomidin feststellbar sein, pK_s gleich 7,4. Daher wurde als Lösungsmittel ein Phosphatpuffer mit pH 7,0 benutzt. Bei diesem pH-Wert erhöht sich die Gesamtlöslichkeit des Sulfisomidins um den Faktor 1,39 gegenüber der Löslichkeit des undissoziierten Moleküls. Für die weitere Auswertung wurden die experimentell bestimmten Werte der Gesamtlöslichkeit beider Substanzen benutzt. Da die Versuche unter 'sink'-Bedingungen durchgeführt wurden, ist die Löslichkeit der Arzneistoffe durch Multiplikation mit den Diffusionsparametern aller Modelle verknüpft.

Hergestellt wurde der Puffer aus 69,7 g Di-Natriummonohydrogenphosphat-2-hydrat und 37,5 g Kalium-di-hydrogen-phosphat, aufgefüllt mit demineralisiertem Wasser auf 10,0 Liter Lösung. Der pH-Wert wurde jedesmal nach der Herstellung mit feingestuftem Indikatorpapier, Neutralit der Fa. Merck, überprüft. Die Pufferkapakapazität nach van Slyke beträgt 0.04.

Die im Kapitel 4 angesprochenen Chemikalien wurden von folgenden Firmen bezogen

KH_2PO_4	Merck,Darmstadt
$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	Merck,Darmstadt
Sulfanilamid	Kraemer+Martin,Siegburg
Sulfisomidin	Kraemer+Martin,Siegburg
Seesand	Kraemer+Martin,Siegburg

5. Versuche

Versuche zur Auflösung sind von vielen, oft kaum erkennbaren Randbedingungen beeinflußt. Daher ist der Ablauf aller Versuche zu dieser Arbeit soweit wie möglich standardisiert worden. Nur die in der Problemstellung genannten Einflüsse wurden variiert.

Für jeden Versuch wurden die Zellen, zerlegt in ihre Bestandteile, in einer Reinigungslösung gewaschen, mehrfach mit destilliertem Wasser gespült und mit Ethanol zur besseren Trocknung behandelt. Diese fand über Nacht bei 80° C im Trockenschrank statt.

Zu jedem Versuch wurden beide Substanzen auf einer Analysenwaage abgewogen und in die bereits auf einer Seite verschlossenen Zellen eingefüllt. Nachdem die Zellen verschlossen und auf Dichtigkeit geprüft waren, wurde der Arzneistoff mit der Matrix gemischt, indem die schräg gehaltene Zelle zehnmal um ihre Längsachse gedreht wurde. Dieses schonende Verfahren sollte eine sekundäre Zerkleinerung der Arzneistoffteilchen durch den härteren Seesand verhindern.

Danach wurden die Zellen an die Lösungsmittelversorgung angeschlossen und in das auf 25° C temperierte Wasserbad eingebracht. Mit der Freigabe des Lösungsmittelstroms wurde dann das Programm zur Probenziehung gestartet. Zu Beginn des Versuchs, in den ersten zwei bis vier Minuten, wurden alle fünfzehn bis zwanzig Sekunden Proben gezogen. In dieser Zeit lösten sich zwischen dreißig und neunzig Prozent der insgesamt eingesetzten Masse. Zum Ende des Versuchs wurden die Proben in immer größeren Abständen gewonnen. Insgesamt dauerten die Versuche fünfundvierzig bis sechzig Minuten, gezogen wurden sechsundzwanzig bis achtundzwanzig Proben pro Zelle.

Zum Abschluß eines jeden Versuchs wurde der Durchfluß durch jede Zelle bestimmt, gemessen wurde die Zeit für fünfzig Milliliter Eluat. Der Gehalt der Proben an gelöstem Arzneistoff ist anschliessend ermittelt worden. Die zur Steuerung beider Versuchsteile benutzten Programme finden sich im Anhang 8.3.

Während der Versuche stellte es sich heraus, daß das demineralisierte Wasser, welches zur Herstellung des Lösungsmittels benutzt wurde, zeitweise erheblich mit Mikroorganismen verunreinigt war. Trotz Maßnahmen zur Keimreduktion konnte dieses Problem während der gesamten Versuche nicht völlig gelöst werden (Siehe Kap.6).

5.1 Versuchsplan

Die Größen der Variablen Einwaage und Durchfluß wurden für die Untersuchungen in zwei Ebenen verändert, die Abhängigkeit der Auflösung von der mittleren Korngröße wurde in vier Ebenen ermittelt. Dies führte zu dem in Tab.5.1.I gezeigten allgemeinen Versuchsplan für beide Substanzen. Jede Korngröße wird bei maximalem und minimalem Durchfluß mit maximaler und minimaler Einwaage eingesetzt. Somit sind sowohl die in der Problemstellung angesprochenen Unterscheidungen zwischen den Modellen, als auch separat Aussagen zum Einfluß der Partikelgröße auf die Auflösung möglich.

Korngröße µm	45-63	63-90	90-125	125-180	Durchfluß
Einwaage	min	min	min	min	min
	max	max	max	max	min
Einwaage	min	min	min	min	max
	max	max	max	max	max

Tab.5.1.I Allgemeiner Versuchsplan

Innerhalb jedes einzelnen Versuchsfeldes sind vier Einzelversuche unternommen worden, vier Durchflußzellen wurden unter identischen Bedingungen gleichzeitig betrieben. Daraus folgen sechszehn Gruppen zu je vier Versuchen für jede Substanz.

5.2 Bestimmung der Versuchsbedingungen

Durch Vorversuche wurden für die beiden Modellsubstanzen die minimalen und maximalen Einwaagen und Durchflußraten für die Versuchsebenen bestimmt. Die Größe von Einwaage und Durchfluß stellen einen Kompromiß dar, zwischen 'sink'-Bedingungen während des Versuchs und einer möglichst hohen Konzentration im Eluat mit einer langen Versuchsdauer, die eine experimentelle Erfassung des Vers. erleichtert.

Ebenfalls durch Vorversuche mußte eine günstige Relation zwischen Matrixmaterial, dem Seesand, und dem Arzneistoff ermittelt werden. Eine gute Relation sollte sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit der Versuche auszeichnen. Ein Verhältnis von eins zu hundert für Probe und Sand zeigte gute Ergebnisse.

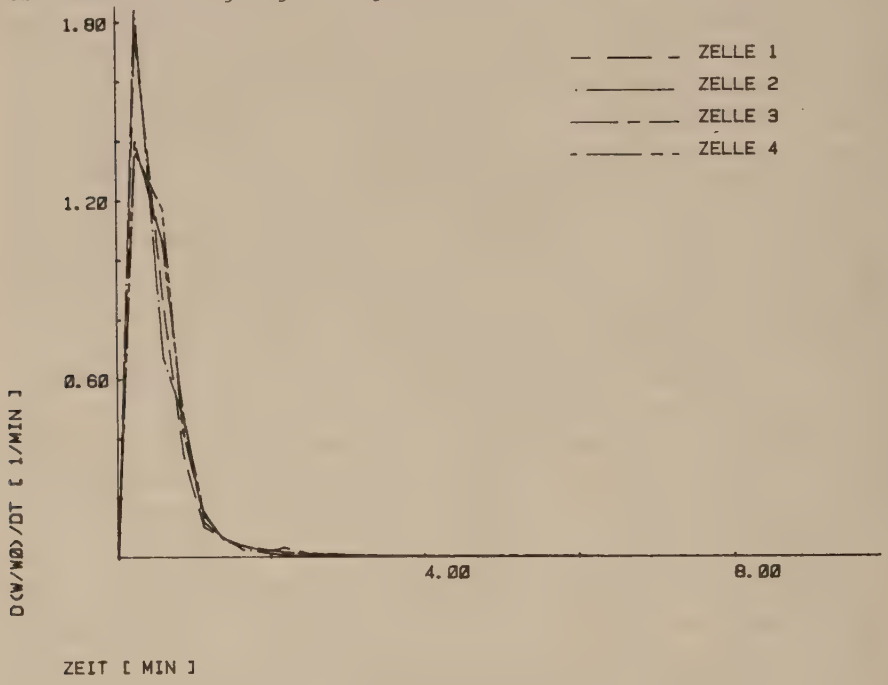


Abb.5.2.I Vorversuche zur Relation Matrix und Arzneistoff

Das Ergebnis der Vorversuche ist in Tab.5.2.I aufgeführt. Die Einwaage konnte um einhundert Prozent, der Durchfluß nur um dreißig bis fünfunddreißig Prozent variiert werden, bezogen auf die minimalen Werte. Die angebenen Werte stellen die Zielgrößen dar, welche Werte im Durchschnitt, bedingt durch Ungenauigkeiten in der Einwaage und im Durchfluß, tatsächlich eingehalten wurden, steht in der Endauswertung in Kap.6.2 .

Substanz	Sulfanilamid	Sulfisomidin
Durchfluß, ml/min		
min	40	40
max	54	52
Einwaage mg		
min	25	10
max	50	20

Tab.5.2.I Ebenen der Einflußgrößen Durchfluß und Einwaage

6. Auswertung der Versuche

Messungen des Auflösungsverhaltens eines Ansatzes mit der Durchflußzelle erlauben die Auflösungsgeschwindigkeit dw/dt direkt zu bestimmen. Diese kann zur Auswertung nach Gl.2.90, die die Lösungsschwindigkeit eines polydispersen Pulvers beschreibt, normiert nach der Masse w_0 der Probe benutzt werden.

Für die Auswertung wird die gesamte gelöste Masse und die Lösungsgeschwindigkeit benötigt. Letztere ist aus der Extinktion der Probe E_i, ihrer Verdünnung F_i, dem Durchfluß D_i und den Kenngrößen der Eichkurve, der Steigung m und dem Achsenabschnitt $E_{lcm}^{0\%}$, zu berechnen

$$\frac{dw}{dt} = \frac{E_i - E_{lcm}^{0\%}}{m} F_i D_i \qquad \text{Gl.6.1}$$

Die Gesamtmasse w_0 läßt sich aus der Lösungsgeschwindigkeit durch numerische Integration bestimmen. Berechnet wurde der Mittelwert aus Ober- und Untersumme dieser Kurve , was der Trapezregel gleichkommt (67). Dadurch läßt sich gleichzeitig die zu jedem Zeitpunkt gelöste und ungelöste Pulvermasse ermitteln. Als Beispiele für die erhaltenen Ergebnisse sind die Abb.6.I bis 6.IV und die Tab.6.I gezeigt. Beschrieben werden Versuche mit Sulfisomidin unter Versuchsbedingungen, die zu den langsamsten und schnellsten Auflösungsgeschwindigkeiten mit dieser Substanz geführt haben.

Weitere primäre Versuchsergebnisse sind aus Platzgründen in dieser Arbeit nicht aufgeführt*. Die gezeigten Kurven sind repräsentativ für die gesamten Ergebnisse.

Deutlich ist die gute Übereinstimmung der Kurven, dies zeigt sich auch in der geringen Streuung der Modellparameter (Siehe Kap.6.2).

*Weitere primäre Versuchsergebnisse können auf Wunsch vom Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Bonn zugesandt werden.

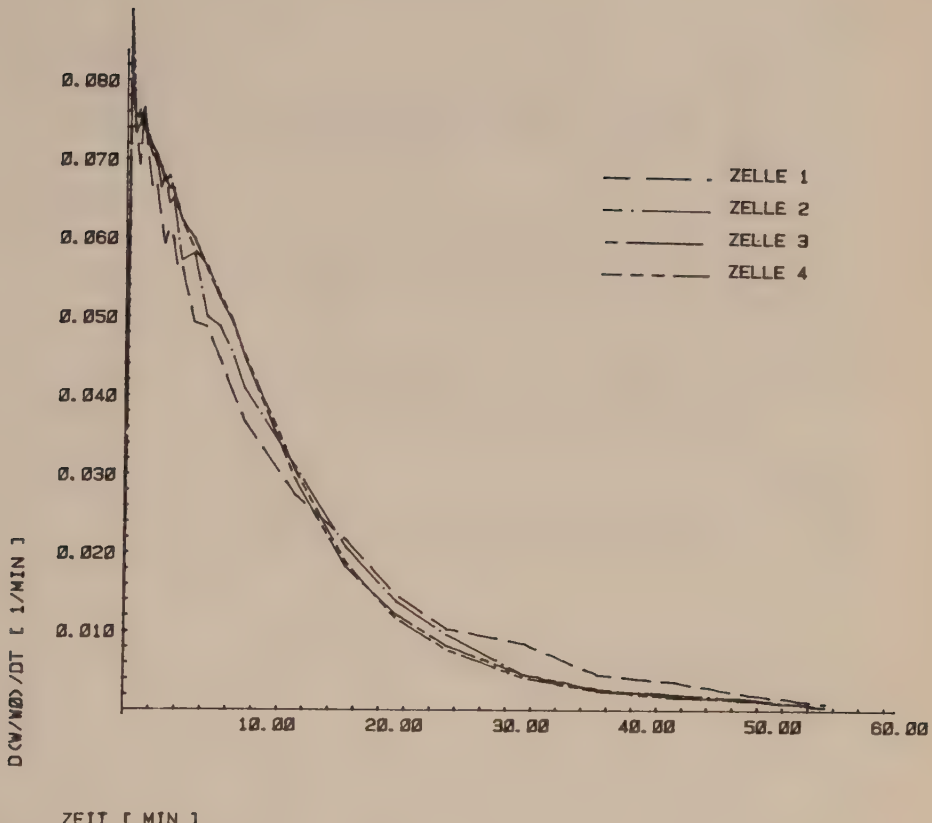


Abb.6.I Auflösungsgeschwindigkeiten der Versuche Sn471,2,3,4

Gezeigt sind die Versuche Sn471,2,3,4, die die niedrigste Auflösungsgeschwindigkeit aller Versuche aufweisen. Eingesetzt wurde die maximale Einwaage bei minimalem Durchfluß. Als Pulver wurden Partikel der Fraktion 125-180 µm verwandt.

Tab.6.I Ergebnis des Versuchs Sn471

SN471 DAT

DATUM 28-MAR-83

ARZNEISTOFF : SULFISOMIDIN
AUSBEUTE : 23.66096 [MG]
LOES.BETT : SEESAND
ZELLE : 4

EINWAAGE : 21.60000 [MG]
LOES.MITTEL : PH7 PBS P.
MENGE : 2.00320 [GR]
TEMPERATUR : 298.0 [K]

KORNGROESSE : 125-180 MIE
VERS.MITTEL : 0,1 N NAOH
KORNGROESSE : 180-250 MIE
BESONDERES : ---

PROBE NR	ZEIT [MIN]	D.SATZ [ML/MIN]	SUM.VOLUMEN [ML]	EXTINCTION	VERD.-FAKTOR	LOES.GESCHW. [MG/MIN]	AS-MASSE [MG]	KUMUL.-MASSE [MG]	KUMUL.-MASSE
1	0.00	39.400	0.000	0.0000	24.933	-0.00061	23.66096	0.00000	1.00000
2	0.33	39.400	13.133	0.1365	24.933	0.07401	23.37152	0.28945	0.98777
3	0.67	39.400	26.267	0.1368	24.933	0.07416	22.78720	0.87376	0.96307
4	1.00	39.400	39.400	0.4006	7.906	0.06924	22.22168	1.43928	0.93917
5	1.33	39.400	52.532	0.7091	4.908	0.07618	21.64827	2.01269	0.91494
6	1.67	39.400	65.668	1.0873	2.954	0.07035	21.07034	2.59062	0.89051
7	2.00	39.400	78.800	1.0268	2.954	0.06643	20.53103	3.12993	0.86772
8	2.33	39.400	91.932	1.0380	2.954	0.06715	20.00431	3.65665	0.84516
9	2.67	39.400	105.068	0.9676	2.954	0.06259	19.47256	4.18840	0.82283
10	3.00	39.400	118.200	0.9165	2.954	0.05928	19.01159	4.64897	0.80332
11	3.33	39.400	131.332	0.7433	2.954	0.06116	18.53708	5.12388	0.78345
12	3.67	39.400	144.468	0.9246	2.954	0.05981	18.05956	5.60100	0.76328
13	4.00	39.400	157.600	0.8698	2.954	0.05626	17.60229	6.05867	0.74394
14	4.33	39.400	170.732	0.8764	2.954	0.05669	17.15693	6.50403	0.72512
15	5.33	39.400	210.148	0.7626	2.954	0.04932	15.90231	7.75865	0.67209
16	6.33	39.400	249.548	0.7530	2.954	0.04869	14.74279	8.91818	0.62308
17	7.33	39.400	288.948	0.6925	2.954	0.04478	13.63701	10.02395	0.57635
18	8.33	39.400	328.348	0.6289	2.954	0.04066	12.62624	11.03472	0.53363
19	9.33	39.400	367.748	0.5691	2.954	0.03679	11.70978	11.95098	0.49491
20	13.33	39.400	525.360	0.4247	2.954	0.02744	8.67056	14.99040	0.36645
21	17.33	39.400	682.960	0.3369	2.954	0.02175	6.34317	17.31779	0.26809
22	21.33	39.400	840.560	0.2281	2.954	0.01470	4.61836	19.04260	0.19519
23	25.33	39.400	998.150	0.1507	2.954	0.01033	3.43278	20.22798	0.14509
24	31.33	39.400	1234.560	0.1326	2.954	0.00852	2.69379	21.56717	0.08849
25	37.33	39.400	1470.960	0.0708	2.954	0.00431	1.16873	22.47222	0.04940
26	43.33	39.400	1707.360	0.0562	2.954	0.00357	0.59509	23.06568	0.02515
27	49.33	39.400	1943.760	0.0318	2.954	0.00198	0.20094	23.46003	0.00849
28	55.33	39.400	2180.160	0.0142	2.954	0.00085	0.00000	23.66096	0.00000

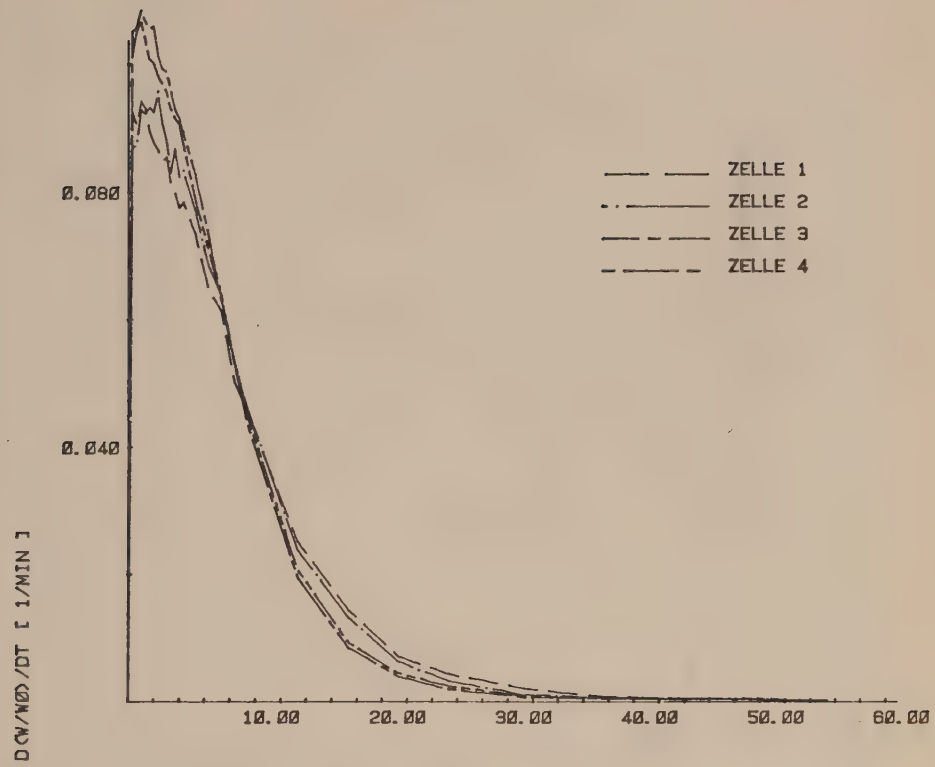


Abb.6.II Auflösungsgeschwindigkeiten der Versuche Sn571,2,3,4

Die Versuche Sn571,2,3,4 unterscheiden sich von den vorigen Versuchen Sn471,2,3,4 nur in der Durchflußgeschwindigkeit. Hier wurden bei maximalem Durchfluß, maximaler Einwaage ebenfalls die Pulverfraktion mit den größten Partikeln eingesetzt.

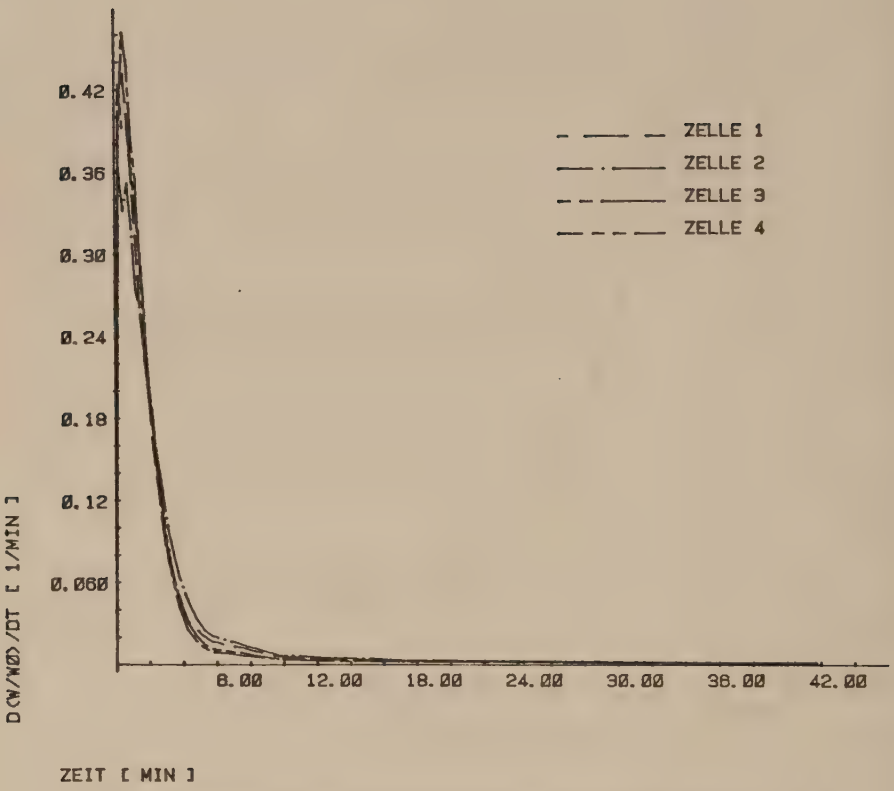


Abb.6.III Auflösungsgeschwindigkeiten der Versuche Sn401,2,3,4

Bei den Versuchen Sn401,2,3,4 wurden als Pulverproben die Fraktion mit den kleinsten Partikeln, 45 - 63 µm, der Substanz Sulfisomidin eingesetzt. Die Einwaage war maximal, der Durchfluß minimal.

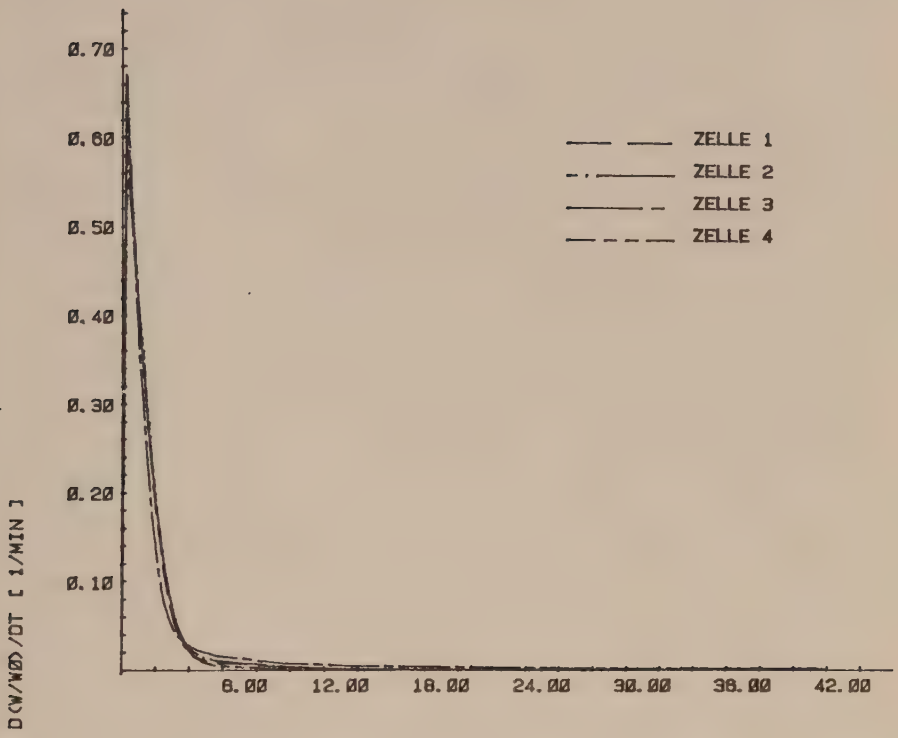


Abb.6.IV Auflösungsgeschwindigkeiten der Versuche Sn501,2,3,4

Die Versuche Sn501,2,3,4 wurden bei maximaler Durchflußgeschwindigkeit unternommen. Die anderen Versuchsbedingungen waren denen der Versuche Sn401,2,3,4 gleich, maximale Einwaage und kleinste Pulverfraktion. Die Versuche Sn501,2,3,4 zeigten die höchste Auflösungsgeschwindigkeit aller Versuche mit der Substanz Sulfisomidin.

Bei der Bestimmung der gelösten Masse w_0 aller Versuche machte sich die bereits erwähnte mikrobielle Kontamination des Lösungsmittels bemerkbar.

Bei fast allen Versuchen fand sich rechnerisch eine höhere Ausbeute an Arzneistoff als eingewogen wurde. Die Kontamination führte zu einer Erhöhung der Extinktion der Proben, die bei der einzelnen Messung kaum nachweisbar war, aber bei der numerischen Integration in einem nennenswerten Fehler resultierte. Für die weiteren Auswertungen ist dieser Fehler aber nicht schwerwiegend, da die Relationen zwischen den nach der Gesamtmasse w_0 normierten Meßwerten gleichbleiben.

Schwererwiegend ist dagegen das Ergebnis in der Auswertung der Versuche Sulfanilamid, kleinste Kornfraktion und minimaler, teilweise auch maximaler Durchflußrate. Hier zeigte die Auswertung, daß bei den ersten Proben die gemessene Konzentration an Arzneistoff im 'non-sink' Bereich lag. Es wurden Werte bis zu dreißig Prozent der Sättigungskonzentration erreicht, dies muß bei der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ausgehend vom 1.Fick'schen Gesetz wird von Posti und Speiser ein Berechnungsweg angegeben, der es ermöglicht, den zur Einhaltung von 'sink' Bedingungen notwendigen Durchfluß für eine Pulverprobe zu ermitteln (75). Dazu wird aber die Diffusionskonstante D des Pulvers und die Filmschichtdicke h der adhärierenden Grenzschicht benötigt, die selbst wiederum vom Durchfluß abhängig ist.

6.1 Berechnung der Modellparameter

Aus dem zeitlichen Verlauf der nach der Gesamtmasse w_0 normierten Daten der Lösungsgeschwindigkeit $dw/(w_0\ dt)$, lassen sich die Modellparameter der verschiedenen Theorien zur Auflösung berechnen. Setzt man die normierten Auflösungsgeschwindigkeiten und die nach Kap.4.2 bestimmten Häufigkeiten $l_0(d_{i0})$ der Partikelklassen in Gl.2.90 ein, so bleibt als Unbekannte nur die Auflösungsfunktion g' übrig. Mit Hilfe des Simplexverfahrens in der Modifikation nach Nelder und Mead kann eine nichtlineare Regression der Versuchsergebnisse durchgeführt werden (60).

Als Ziel dient die Ermittlung des Minimums der absoluten Abweichungsquadrate, SFQ, zwischen berechneten und gemessenen Werten. Dazu werden die absoluten Differenzen zwischen Meßwerten und berechneten herangezogen, es findet keine Wichtung nach der Größe der gemessenen Werte statt. Dies bedeutet, daß die kleinen Werte zum Ende des Lösungsprozesses genauso bewertet werden wie die Großen zu Beginn. Als Abbruchkriterium wurde das Maß der Veränderung der zu schätzenden Parameter benutzt. Modellfunktion ist die Gl.2.90, Gl.2.90, als Auflösungsfunktionen g' werden die entsprechenden Gleichungen der Theorien nach Hixson und Crowell Gl.2.15, nach Niebergall et al. Gl.2.21, nach Higuchi und Hiestand Gl.2.27 und nach Danckwert und Goyan Gl.2.37 eingesetzt. Die Summationsgrenzen werden nach dem in Kap2.3.1 beschriebenen Verfahren für jedes Modell ermittelt. Als Variable der nichtlinearen Regression wurden die jeweiligen Kenngrößen der einzelnen Modelle behandelt, dabei wurden diese soweit getrennt, wie es mathematisch möglich und physikalisch sinnvoll war.

Für die vier Modelle waren dies

D/h	der Quotient aus Diffusionskonstante und Filmschichtdicke nach Hixson-Crowell
$D/k_{2.2}$	der Quotient aus Diffusionskonstante und Proportinalitätskonstante nach Niebergall et al.
D	die Diffusionskonstante nach Higuchi-Hiestand
D	die Diffusionskonstante und
p	der Agitationsfaktor nach Danckwert-Goyan

Zusätzlich wurde noch in jedem Modell ein Zeitfaktor t_{Lag} eingesetzt, der von der Meßzeit t abgezogen, den Unterschied zwischen Freigabe des Lösungsmittelstroms, der als Beginn des Versuchs (t=0) angenommen wurde, und dem tatsächlichen Beginn der Auflösung ($t=t_{Lag}$) berücksichtigen sollte.

Für alle 128 Einzelversuche wurde nach diesem Muster für jedes Modell eine Parameterschätzung durchgeführt. Die nach Versuchsgruppen und Modellen geordneten Ergebnisse sind in Kap.6.2 zu finden.

Probleme gab es bei der Parameterschätzung für das Modell nach Danckwert-Goyan, für die Versuche Sulfisomidin mit der kleinsten Kornklasse. Es konnte nur der Parameter D, die Diffusionskonstante geschätzt werden, der Agitationsfaktor p mußte in diesen Fällen fest vorgegeben werden. Als Wert wurde der Mittelwert aller Ergebnisse für p aus der zweitkleinsten Kornklasse eingesetzt. Nähere Erläuterungen finden sich im folgenden Kapitel.

6.1.1 Relationen der Parameter

Bevor eine weitere Auswertung der Ergebnisse erfolgen kann, müssen Informationen über die Güte der nichtlinearen Regression gewonnen werden. Güte bedeutet hier sowohl erfolgreiche Suche nach dem Minimum der Abweichungsquadrate, SFQ, als auch Schätzungsgüte und statistische Unabhängigkeit der geschätzten Parameter.

Eine Methode diese Fragen zu beantworten ist die in Kap.4.2.2 bereits erwähnte Analyse der SFQ (60,61). Dabei werden allen Parameteren ihre, laut Regression, optimalen Werte zugewiesen. Zwei der Parameter werden jetzt so variiert, daß die SFQ um einen vorgegebenen Betrag erhöht wird. Rechnerisch wird dazu erst einer der beiden Parameter so verändert, daß die gewünschte Grenz-SFQ erreicht wird. Danach wird der zweite der Parameter geringfügig verändert, durch erneute Änderung des ersten Parameters wird wiederum versucht die Grenz-SFQ zu finden. Es resultiert bei dieser Rechenweise ein Suchstrahl, der um das vorgegebene Minimum der SFQ durch Veränerung der beiden Parameter eine Konturlinie der Grenz-SFQ ermittelt. Diese läßt sich nach Box und Hunter aus der F-Verteilung, der Zahl n_{Par} der insgesamt geschätzten Parameter, der Anzahl der

Meßwerte n_{Dat} und der gewünschten Irrtumswahrscheinlichkeit berechnen (zitiert nach 61)

$$SFQ_{Kontur} = SFQ_{Min} \left(1 + \frac{n_{Par}}{n_{Dat} - n_{Par}} F(n_{Par}, n_{Dat}, *)\right) \quad Gl.6.2$$

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent bedeutet hier, daß bei hundertfacher Wiederholung des Versuchs fünfundneunzig der Parameterschätzungen wieder innerhalb dieser Kontur liegen. Somit gibt die Größe der Kontur einen Anhaltspunkt für die Sicherheit der Schätzung der betrachteten Parameter ab. Die Güte der Regression ergibt sich aus der Lage der als optimal bezeichneten Schätzung innerhalb der durch die Kontur begrenzten Fläche. Sind der Flächenschwerpunkt und der Ort des Optimums identisch, so hat die Regression für diesen Parameter den besten Schätzwert gefunden.

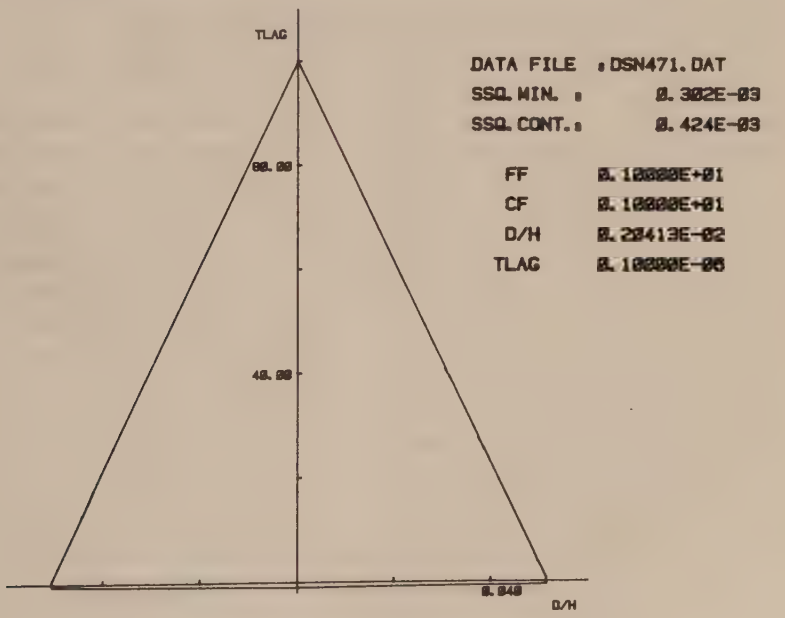


Abb.6.1.1.I Kontur für das Modell nach Hixson-Crowell

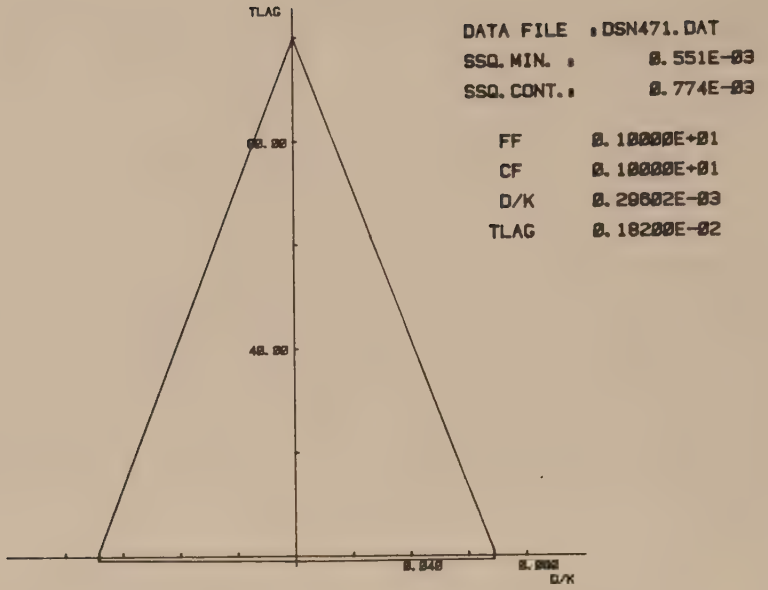


Abb.6.1.1.II Kontur für das Modell nach Niebergall et al.

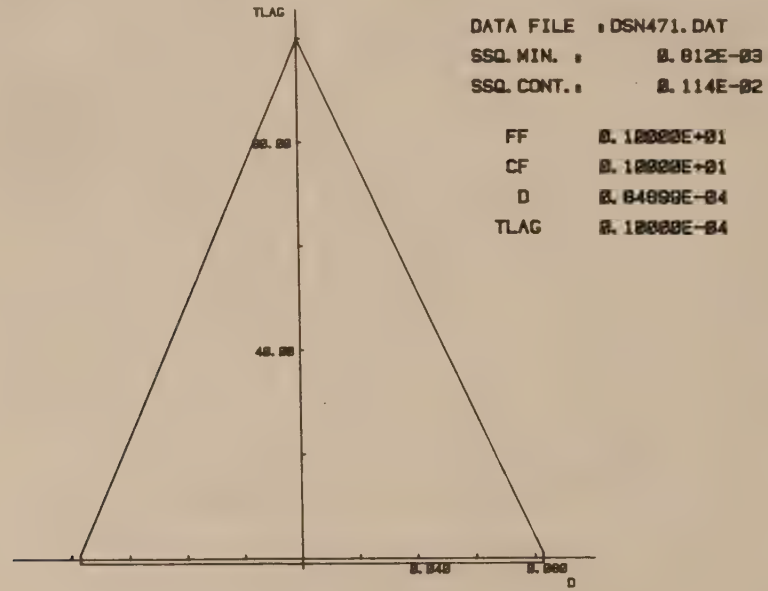


Abb.6.1.1.III Kontur für das Modell nach Higuchi-Hiestand

Die Form der Fläche gibt Aufschlüsse über die Relationen der beiden behandelten Parameter zueinander. Ein Kreis zeigt voneinander unabhängige, gleich gut schätzbare Parameter an. Verformungen des Kreises zu einer Ellipse zeigen Unterschiede in der Schätzungsgüte an, wenn die Achsen der Ellipse parallel zu den Parameterachsen liegen.

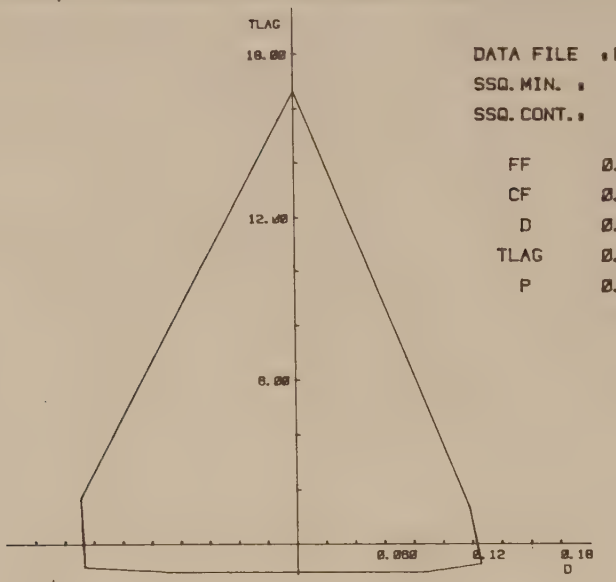
Ist dies nicht der Fall, so folgt daraus, daß die betrachteten Größen nicht voneinander zu trennen sind. Dies kann sowohl durch Korrelation der Parameter, als auch durch die Versuchsbedingungen begründet sein. Ist die Kontur zu einer Sichel verformt, so deuten sich Abhängigkeiten der Parameter an. Liegt die optimale Schätzung im Schwerpunkt der Sichel, sind ihre Arme annähernd den Parameterachsen parallel, dann sind, die Parameter nichtlinear korreliert und nur scheinbar unabhängig bestimmbar.

Anhand des bereits als Beispiel gezeigten Versuches Sn471 wurde für alle Modelle ein kompletter Satz Konturen berechnet. Die Wahl fiel auf dieses Beispiel, da dieser Versuch einer der am längsten dauernden mit den meisten Daten ist. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurden fünf Prozent angenommem.

Für die drei Modelle nach den 1.Fick'schen Gesetz brauchte jeweils nur eine Kontur, nämlich Diffusionsparameter gegen t_{Lag}, berechnet werden. Übereinstimmend in allen drei Modellen ist die niedrige Schätzungsgüte für t_{Lag}, sie liegt bei hundert Prozent des optimalen Wertes. Die Deformation der Kontur in der Achse der 'Lag-time' ergibt sich aus der Bedingung, daß diese nicht negativ werden kann.

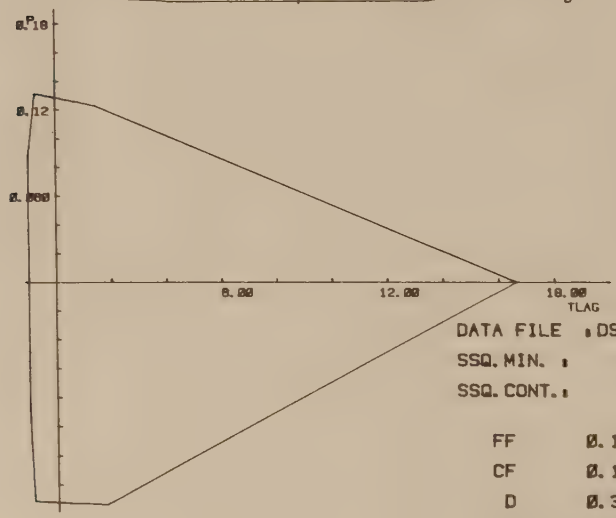
Die Diffusionsparameter lassen sich hingegen wesentlich besser schätzen. Die Konturgrenze liegt hier zwischen fünf und zehn Prozent. Aus der Lage und der Form der Kontur ergibt sich, daß für alle Modelle das Minimum der SFQ gefunden wurde, und daß die Parameter unabhängig voneinander sind. Die Rhombusform der Konturen beruht auf den unterschiedlichen Skalierungen der Achsen von etwa eins zu tausend, so daß im dargestellten Bereich zu wenig Kurvenpunkte vorliegen. Bei gleicher Skalierung resultieren in Richtung der Zeit t_{Lag} langgestreckte, scmale Ellipsen.

Abb.6.1.1.IVa,b Konturen für das Modell nach Danckwert-Goyan



DATA FILE : DSN471.DAT
SSQ.MIN. : 0.464E-03
SSQ.CONT.: 0.696E-03

FF	0.10000E+01
CF	0.10000E+01
D	0.38285E-06
TLAG	0.11334E+01
P	0.97215E+01



DATA FILE : DSN471.DAT
SSQ.MIN. : 0.464E-03
SSQ.CONT.: 0.696E-03

FF	0.10000E+01
CF	0.10000E+01
D	0.38285E-06
TLAG	0.11334E+01
P	0.97215E+01

Für das Modell nach Danckwert-Goyan werden drei Parameter ermittelt, der Diffusionskoeffizient, der Agitationsparameter und die 'Lag-time' entsprechend müssen drei Konturen berechnet werden.

Deutlich ist die schlechte Schätzungsgüte auch bei diesem Modell für die 'Lag-time', sie ist aber unabhängig von den beiden anderen Parametern, die im Vergleich auf etwa zehn Prozent genau bestimmbar sind.

Dagegen zeigt die Sichelform der Kontur für die Paarung des Diffusionskoeffizienten und des Agitationsparameters die Abhängigkeit der beiden Größen voneinander an. Dabei sin die Enden der Sichel vom Minimum der SFQ aus nicht zu ermitteln. In diesem Beispiel ist ist die Schätzung zwar zu einem scheinbar unabhängigen Ergebnis gekommen, die Güte ist für beide Parameter vergleichbar, für andere Versuche konnten sie nicht getrennt werden. Dies waren alle Versuche für Sulfisomidin mit dem Pulver kleinster Korngröße.

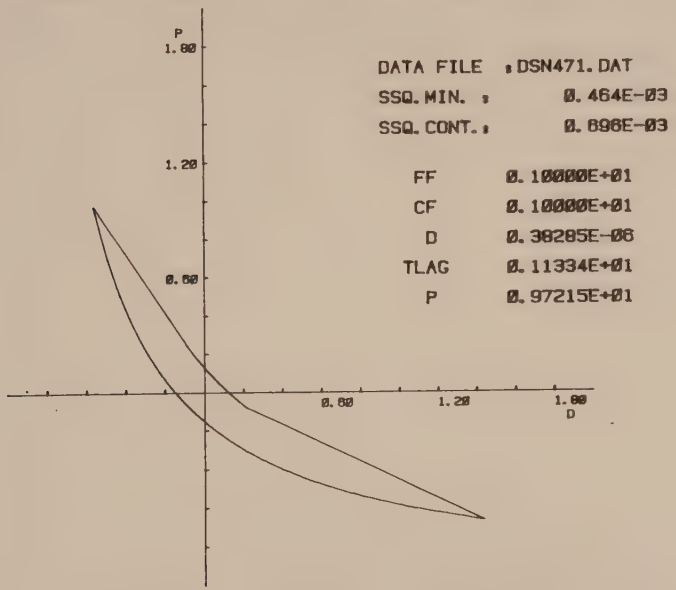


Abb.6.1.1.IVc Kontur für das Modell nach Danckwert-Goyan

Die hier gefundenen Ergebnisse können mit der gebotenen Vorsicht auf die anderen Versuche übertragen werden. Problematisch ist die Übertragung für die Relation der Parameter Diffusionskonstante D und Agitationsfaktor p nach Danckwert-Goyan. Bei anderen Versuchen kann es zu einer offensichtlichen gegenseitigen Abhängigkeit der Größen kommen, wie es für die bereits erwähnten Versuche mit Sulfisomidin din bei Pulvern kleinster Fraktion geschehen ist. Hier wurde der Agitationsfaktor auf Kosten der Diffusionskonstanten in dem Maß größer, wie diese kleiner wurde. Unproblematisch ist die Übertragung der Ergebnisse bei Parametern, für die sich eine völlige Unabhängigkeit voneinander ergeben hat.

Für alle Modelle hat die nichtlineare Regression in diesem Beispiel das Minimum der SFQ erreicht. Die jeweiligen Modellparameter können mit ausreichender Genauigkeit unabhängig voneinander geschätzt werden. Eine Ausnahme machen dabei die Diffusionskonstante und der Agitationsparameter nach Danckwert-Goyan. Hier ist mit einer gegenseitigen Abhängigkeit zu rechnen. Die Güte der Schätzung für die 'Lag-time' reicht zur Berücksichtigung bei den weiteren Untersuchungen nicht aus.

6.1.2 Ergebnisse der Anpassung der Modelle

Die Tatsache, daß eine nichtlineare Regression in der Lage ist, die Parameter eines Modells aus Versuchsdaten unabhängig voneinander und ausreichend genau zu schätzen, bedeutet nicht, daß dieses Modell den Versuch auch zutreffend beschreibt. Diese Aussage läßt sich erst nach weiteren Überlegungen machen, sowohl zum Vergleich verschiedener Modelle an einem Versuch, als auch zur Beurteilung der Anpassung des einzelnen Modells.

Der Versuch wird von einem Modell gut beschrieben, wenn die berechneten Werte dicht an den Meßwerten, ohne erklärbare systematische Abweichung liegen.

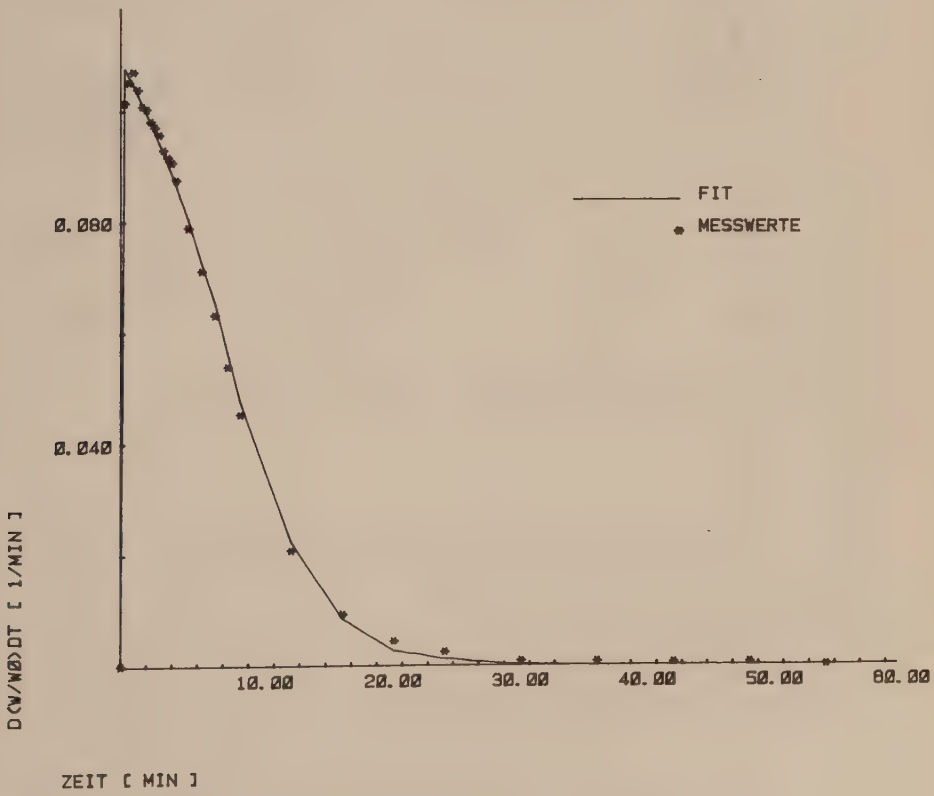


Abb.6.1.2.I Versuch Sn574, Anpassung nach Higuchi-Hiestand

Diese Forderung wird von den Modellen an einem Versuch nicht gleichgut erfüllt, es ergibt sich immer eine Reihung der Modelle nach der Anpassungsgüte. Diese Reihung ist aber nicht starr, vielmehr ist jedes der Modelle in der Lage, bei verschiedenen Versuchen diese als bestes zu beschreiben.
So beschreibt die Theorie nach Higuchi-Hiestand Versuch Sn574, Sulfisomidin, größte Kornfraktion, maximale Einwaage und Durchfluß am besten. Aus dem selben Versuchsfeld mit identischen Bedingungen stammt ein anderer Versuch, Sn571, der vom Modell nach Niebergall et al. besser beschrieben wird.

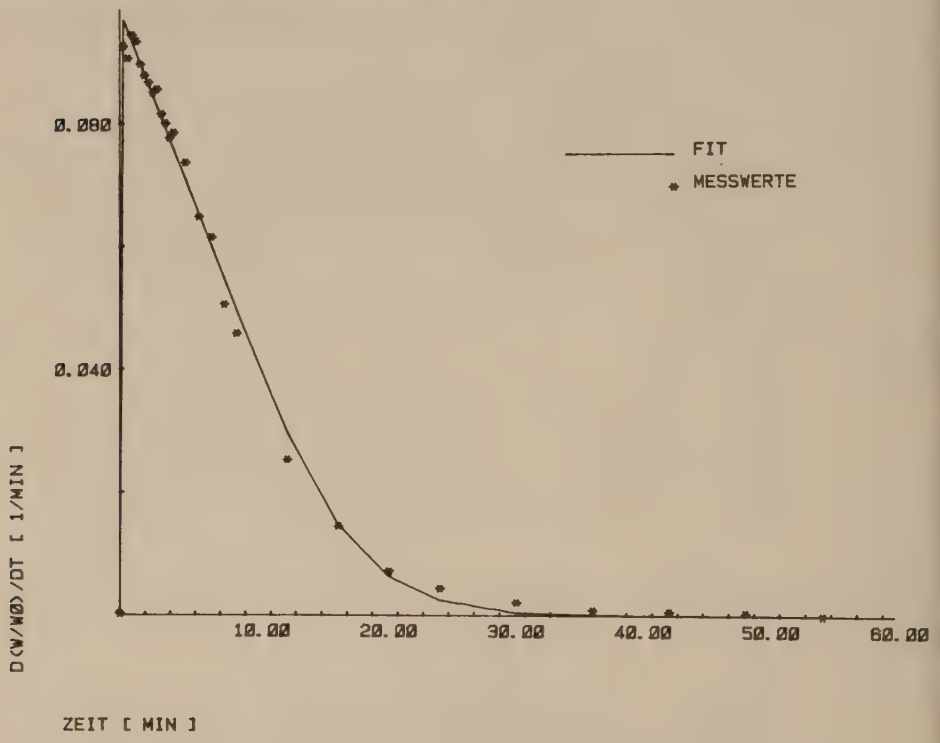


Abb.6.1.2.II Versuch Sn571, Anpassung nach Niebergall et al.

Das Modell nach Hixson-Crowell läßt sich an einen Versuch aus einem anderen Feld anpassen, an Sn473, Sulfisomidin, größte Kornfraktion, maximale Einwaage und minimaler Durchfluß.

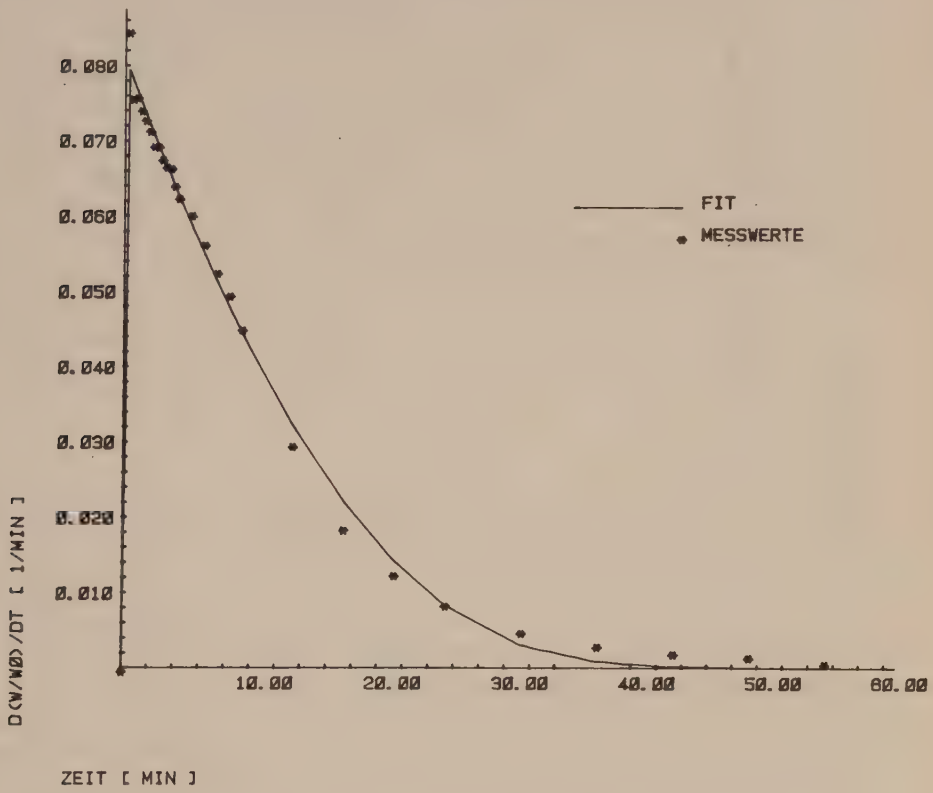


Abb.6.1.2.III Versuch Sn473, Anpassung nach Hixson-Crowell

Das letzte der vier Modelle beschreibt den Versuch S353, Sulfanilamid, zweitgrößte Kornfraktion, maximale Einwaage und Durchfluß. Allerdings versagt bei diesem Modell, was bereits besprochen wurde, bei einigen Versuchen die nichtlineare Regression für die gleichzeitige Bestimmung aller drei Parameter.

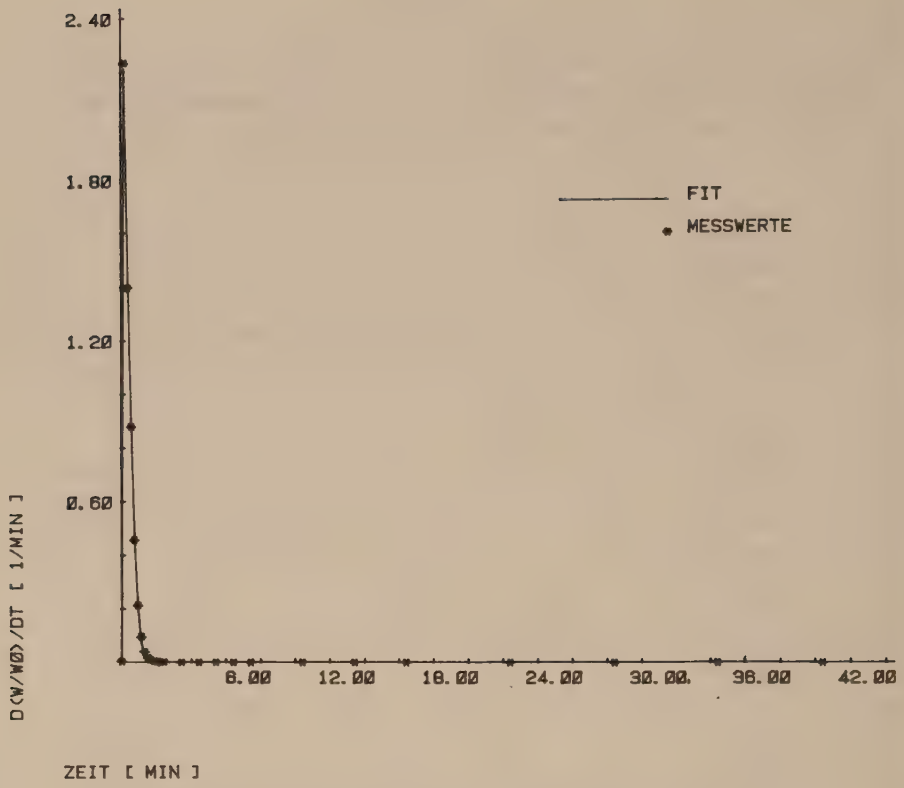


Abb.6.1.2.IV Versuch S353, Anpassung nach Danckwert-Goyan

Alle vier Modelle sind somit in der Lage, einzelne Versuche befriedigend zu erklären. Sichtbar sind aber auch Abweichungen, insbesonders bei hohen Auflösungsgeschwindigkeiten, wie bei Versuch S353 und anderen Versuchen mit hoher Auflösungsgeschwindigkeit. Hier machen sich möglicherweise Phänomene der Durchmischung und Längsdiffusion zwischen Eluatanteilen bemerkbar. Sie bewirken ein schnelleres Abflachen hoher Konzentrationen zu Beginn der Auflösung, als zu erwarten ist, da in der Lösung ein großer Konzentrationsgradient vorhanden ist, der zu einer schnelleren Durchmischung führt. Daher resultieren zum Ende des Lösungsprozesses höhere Konzentrationen, als ursächlich im Pulverbett vorhanden sind. Aus anderen Bereichen, der Chromatographie, sind diese Effekte als

'Tailing' bekannt. Die Modelle berücksichtigen dieses Phänomen nicht, daher dürfen die berechneten Werte zu Beginn etwas zu hoch, zum Ende der Auflösung etwas zu niedrig liegen.

Die Querdiffusion beeinflußt alle Modelle gleichermaßen, ein Vergleich der Modelle gegeneinander wird daher nicht berührt. Vergleich der Modelle heißt Beantwortung der Frage, welches Modell einen gefundenen Datensatz am besten beschreibt. Dazu kann als Maß die SFQ herangezogen werden. Sie kann direkt als Entscheidungsgröße dienen, wenn bei den jeweiligen Modellen gleichviele Parameter geschätzt werden, nicht aber bei unterschiedlicher Parameterzahl. Je mehr Parameter ein Modell enthält, desto variabler wird es, d.h., es muß eine sehr viel niedrigere SFQ erbringen als ein Modell mit geringerer Parameterzahl, um wirklich besser die experimentellen Daten zu beschreiben.

Diesen Sachverhalt berücksichtigt das Informationskriterium nach Akaike, AIC, das Parameterzahl n_{Par} , Datenzahl n_{Dat} und SFQ miteinander verknüpft (69)

$$AIC = 2\, n_{Par} + n_{Dat} \ln SFQ \qquad Gl.6.3$$

Mit dieser Zahl ist ein direkter Vergleich von Modellen mit unterschiedlicher Parameterzahl möglich, wie Yamaoka und Mitarbeiter an pharmakokinetischen Daten zeigen konnten (68). Das Modell mit dem kleinsten Wert der AIC beschreibt einen gegebenen Datensatz am besten, wenn die Parameter tatsächlich unabhängig voneinander geschätzt werden konnten.

Die SFQ kann also direkt als Maß für den Vergleich der Modelle des 1.Fick'schen Gesetzes dienen, den Modellen nach Hixson-Crowell, nach Niebergall et al. und Higuchi-Hiestand, bei denen jeweils zwei Parameter geschätzt wurden. Ist die SFQ für das Modell nach Danckwert-Goyan größer als die niedrigste SFQ der anderen drei Modelle, so kann dieses Modell sofort als beste Beschreibung der Daten abgelehnt werden. Ist seine SFQ kleiner als die Niedrigste der drei ersten Modelle, so muß der Vergleich über die Berechnung des Informationskriteriums AIC erfolgen.

Das Ergebnis des Vergleiches aller vier Modelle ist in Tab.6.1.2.I zusammengefaßt, angegeben ist jeweils die Anzahl an Versuchen, die durch das betreffende Modell im Vergleich am besten beschrieben werden. Die Unterschiede der SFQ-Werte, bzw. des Informationskriteriums AIC liegen beim Vergleich zwischen fünf und erheblich mehr als einhundert Prozent, bezogen auf den kleinsten Wert.

Modell	Sulfisomidin		Sulfanilamid		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Higuchi-Hiestand	18	28.1	17	26.6	35	27.3
Niebergall et al.	15	23.4	4	6.3	19	14.8
Hixson-Crowell	31	48.4	24	37.5	55	43.0
Danckwert-Goyan	--	--	19	29.7	19	14.8
Summe	64	99.9	64	100.1	128	99.9

Tab.6.1.2.I Vergleich der Modelle, Ergebnisse der besten Anpassung

Deutlich ist in dieser allgemeinen Übersicht die hohe Anzahl der Versuche, die durch das Modell nach Hixson-Crowell beschrieben werden können, während die Modelle nach Niebergall et al. und Danckwert-Goyan nur selten eine befriedigende Beschreibung der Daten darstellen.

Diese undifferenzierte Übersicht sagt nichts über eine mögliche Beeinflussung der Anpassungen durch die Versuchsbedingungen aus. Daher sind in Abb.6.1.2.V für Sulfisomidin und in Abb. 6.1.2.VI für Sulfanilamid die jeweils besten Modelle in Abhängigkeit von Korngröße und Durchfluß aufgetragen. Die Einwaage wurde nicht berücksichtigt, da ihr Einfluß durch die Normierung der Daten nach w_0 bereits aus den Ergebnisse ausgeschlossen wird.

Bei der Substanz Sulfisomidin tritt eine deutliche Gruppenbildung der Modelle nach den Versuchsbedingungen auf. So beschreibt das Modell nach Higuchi-Hiestand die Versuche bei maximalem Durchfluß und großen Kornfraktionen am besten, aufgetragen ist jeweils die mittlere Korngröße. Das Modell nach Hixson-Crowell beschreibt dagegen die Versuche mit kleiner Kornfraktion und maximalem Durch-

fluss und bei großen Kornfraktionen mit minimalem Durchfluß. Für das Modell nach Higuchi-Hiestand ergeben sich befriedigende Beschreibungen der Daten bei mittleren Kornfraktionen und minimalem Durchfluß. Dies bedeutet ein, nach den Einflußgrößen schwer zu erklärendes Bild, insbesondere für das Modell nach Hixson-Crowell.

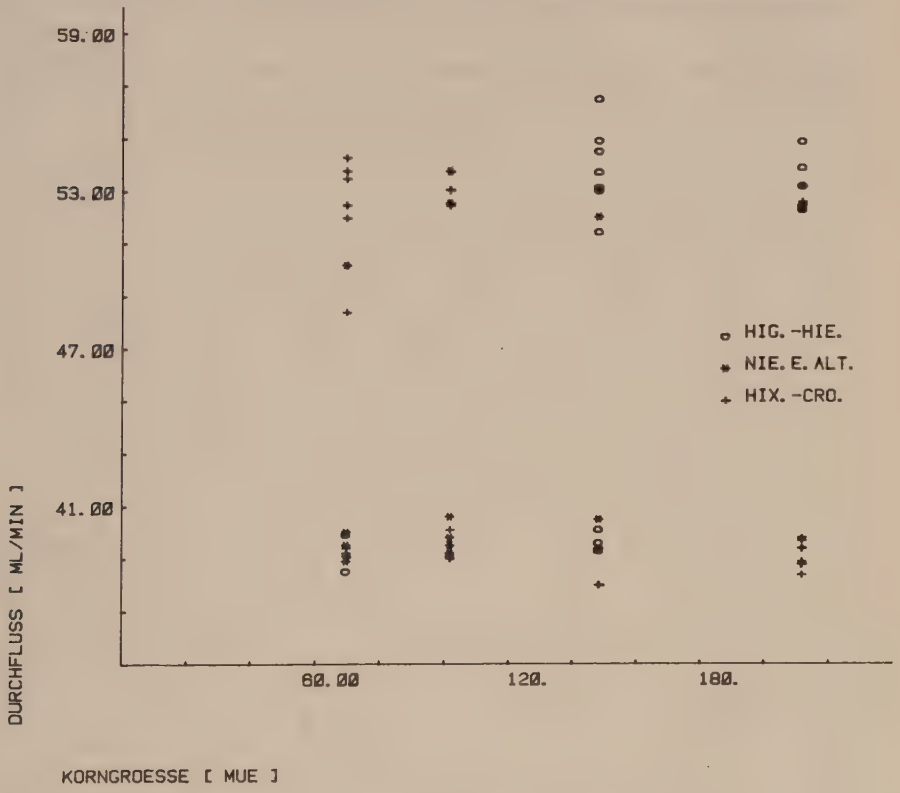


Abb.6.1.2.V Ergebnisse der Modellanpassung nach den Versuchsbedingungen für Sulfisomidin

Noch schwerer deutbar wird das Bild bei der Aufschlüsselung der Modelle nach den Versuchsbedingungen für die Substanz Sulfanilamid. So beschreibt das Modell nach Higuchi-Hiestand, unabhängig vom Durchfluß, die Versuche mit der zweitkleinsten Kornfraktion am besten.

Ebenfalls unabhängig vom Durchfluß gibt das Modell nach Hixson-Crowell die Versuchsergebnisse bei der größten Kornfraktion wieder, bei der kleinsten Kornfraktion hingegen nur bei minimalem Durchfluß.

Genauso unabhängig vom Durchfluß werden die Versuche mit der zweitgrößten Kornfraktion durch das Modell nach Danckwert-Goyan beschrieben, das bei der Substanz Sulfisomidin für keinen Versuch zutreffend war.

Für das Modell nach Niebergall et al. ergeben sich keine Häufungen.

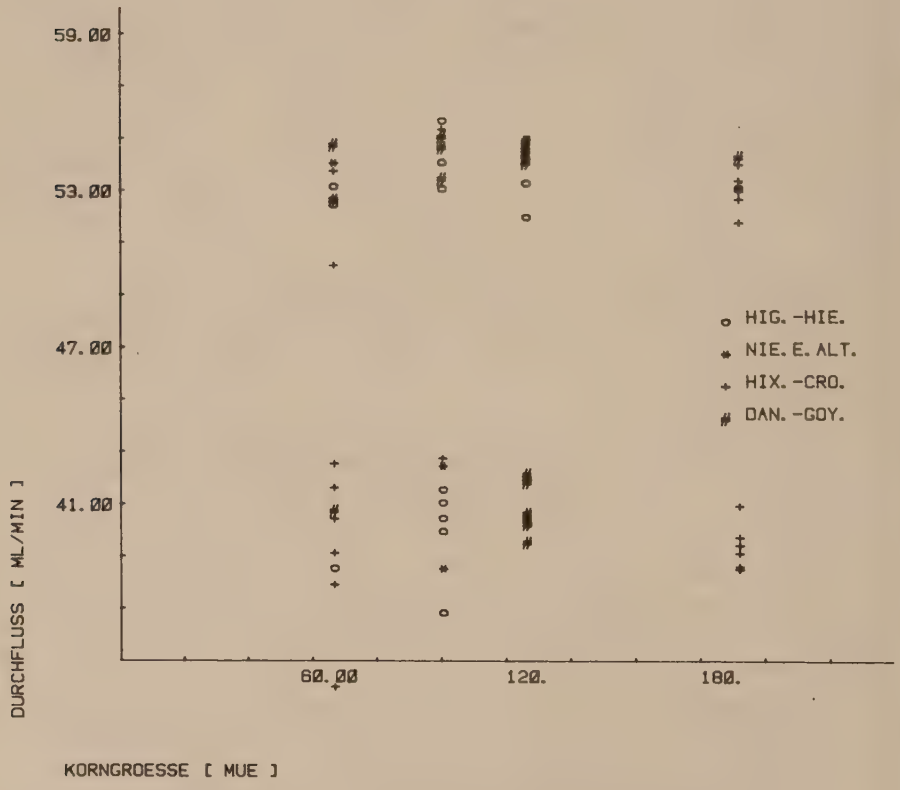


Abb.6.1.2.VI Ergebnisse der Modellanpassung nach den Versuchsbedingungen für Sulfanilamid

Insgesamt ist das Bild so widersprüchlich, daß keine Aussage getroffen werden kann, ob einzelne Modelle durch die Versuchsbedingungen, Einwaage, Durchfluß und Korngröße bevorzugt werden. Dies bedeutet, daß alle weiteren Auswertungen nach den Einflußgrößen für jedes der Modelle erfolgen soll, auch wenn daß Modell nach Danckwert-Goyan nicht problemlos durch nichtlineare Regression zu schätzen ist. Erst eine Gesamtübersicht kann zu einer Aussage für oder gegen einzelne Modelle führen, alleine nach den Ergebnissen der Anpassungen kann dies nicht erfolgen.

6.2 Auswertung der Einflußgrößen

Die primäre Auswertung der Versuchsdaten über die Ermittlung der Modellparameter hat ausreichende Ergebnisse erbracht. Dies zeigt die statistische Untersuchung der nichtlinearen Regression der verschiedenen Modelle. Gleichzeitig hat sich herausgestellt, daß keines der untersuchten Modelle ohne weitere Diskussion als allgemein gültig betrachtet werden kann. Daher erfolgt die weitere Auswertung der Parameter gleichwertig für alle Modelle.

In Tab.6.2.I sind die tatsächlich erreichten Versuchsebenen der Einflußgrößen angegeben, als Kennzahlen sind für die Kornfraktionen die mittleren Korngrößen angegeben.

Substanz		Sulfanilamid		Sulfisomidin	
		$\bar{x}$	s_{rel} %	$\bar{x}$	s_{rel} %
Einwaage mg					
	min	25.5	4.62	10.4	3.97
	max	51.2	1.60	20.7	2.78
Durchfluß ml/min					
	min	40.0	4.56	39.3	1.58
	max	54.0	2.09	53.0	2.88
Korngröße µm					
Fraktion	1	66.8		69.7	
Fraktion	2	100.4		101.9	
Fraktion	3	126.5		148.5	
Fraktion	4	192.1		210.9	

Tab.6.2.I Mittlere Versuchsebenen der Einflußgrößen

Das Maß für den Einfluß der verschiedenen Versuchsfaktoren sind die Parameter der Modelle. Der Einfluß läßt sich durch Varianzanalyse mit anschließender Berechnung der linearen Kontraste ermitteln, wie von Weber beschrieben (70). Die Varianzanalyse ermöglicht es, die Gesamtvarianz aller Versuche einer Substanz in die Einzelvariabilitäten aufzuspalten, die durch die Versuchsfaktoren verursacht werden. Voraussetzung für die Varianzanalyse ist

eine Normalverteilung der Parameter. Da die Stichprobenzahl aber verhältnismäßig klein ist, kann ein Abweichen von der Normalverteilung nicht nachgewiesen werden. Die anschließende Berechnung der linearen Kontraste für den einzelnen Faktor ermöglicht es dann, eine Aussage zur Relevanz des Einflusses dieses Faktors zu machen. Dabei gibt der Kontrast kein direktes Maß für die tatsächliche Veränderung der Parameter ab, er ist im wesentlichen nur eine statistische Prüfgröße.

Bei der Berechnung des Kontrastes wird die Varianz innerhalb der Gruppen berücksichtigt, die gleichem Einfluß unterlegen haben. Diese Gruppenvarianz stellt ein Maß für die Reproduzierbarkeit des betrachteten Parameters dar. Voraussetzung für die Berechnung der linearen Kontraste ist nun, daß diese Reproduzierbarkeit für alle Gruppen vergleichbar sein muß. Daher wurde für alle Modelle bei der Berechnung der Varianzanalyse mit Hilfe des Rechners der Test nach Cochrane auf Gleichheit der Gruppenvarianzen durchgeführt (71). Bei einem Prozent Irrtumswahrscheinlichkeit waren die Gruppenvarianzen aller Parameter für alle Modelle vergleichbar.

Im Vergleich ergeben die relativen Standardabweichungen, berechnet aus den Gruppenvarianzen, für die Diffusionsparameter der Modelle nach den 1.Fick'schen Gesetz Werte zwischen fünf und zehn Prozent. Die Modellparameter für das Modell nach Danckwert-Goyan lassen sich dagegen nur auf zehn bis zwanzig Prozent genau bestimmen.

In den folgenden Tab.6.2.II-XI sind für die Modelle und Substanzen die Ergebnisse der Varianzanalyse zusammengefaßt. Für die Pulverfraktionen sind jeweils die mittleren Korngrößen angegeben. In den graphischen Darstellungen sind die Faktoren Einwaage und Durchfluß zusammengefaßt, die maximalen Parameterebenen sind mit mit H, die minimalen mit L bezeichnet.

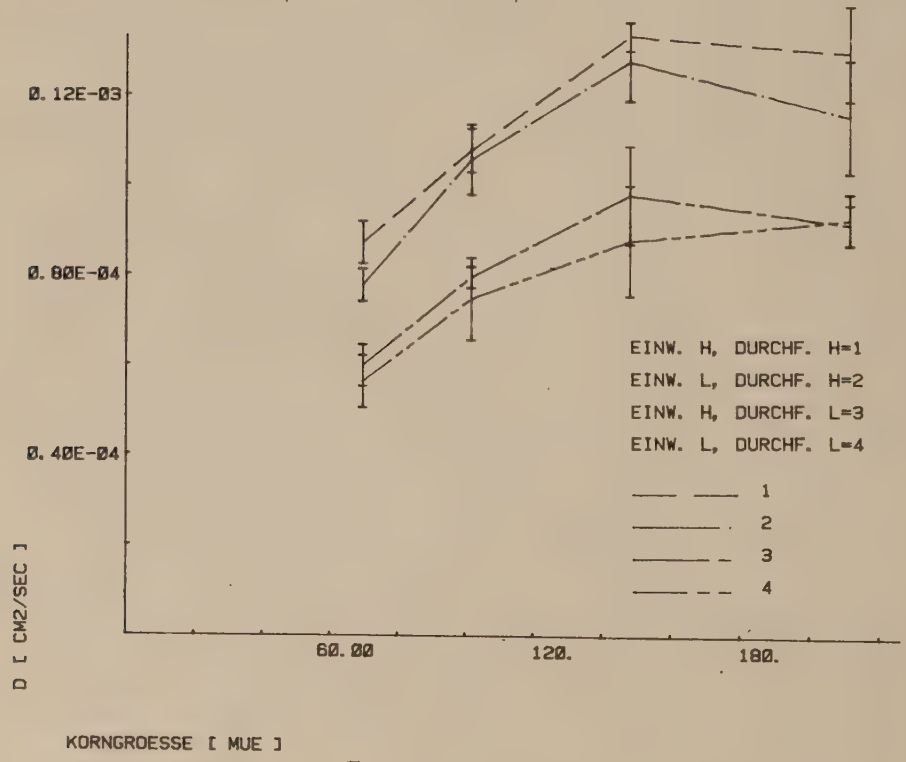
Die in den Tabellen verwandten Einheiten sind :

Korngröße	µm
Einwaage	mg
Durchfluß	ml/min

Tab.6.2.II Varianzanalyse, Higuchi-Hiestand, D, Sulfisomidin

Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.327-07	15	.218-08
in den Gruppen	.283-08	48	.589-10
Gesamtsumme	.355-07		

lineare Kontraste	Prüfgröße		7.19
Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	10.4 mg	20.7 mg	9.98
Durchfluß	39.3 ml/min	53.0 ml/min	251.54
Korngröße	69.72 µm	101.92 µm	63.07
	69.72 µm	148.46 µm	230.08
	69.72 µm	211.91 µm	183.35
	101.92 µm	148.46 µm	52.22
	101.92 µm	211.91 µm	31.35
	148.46 µm	211.91 µm	2.65



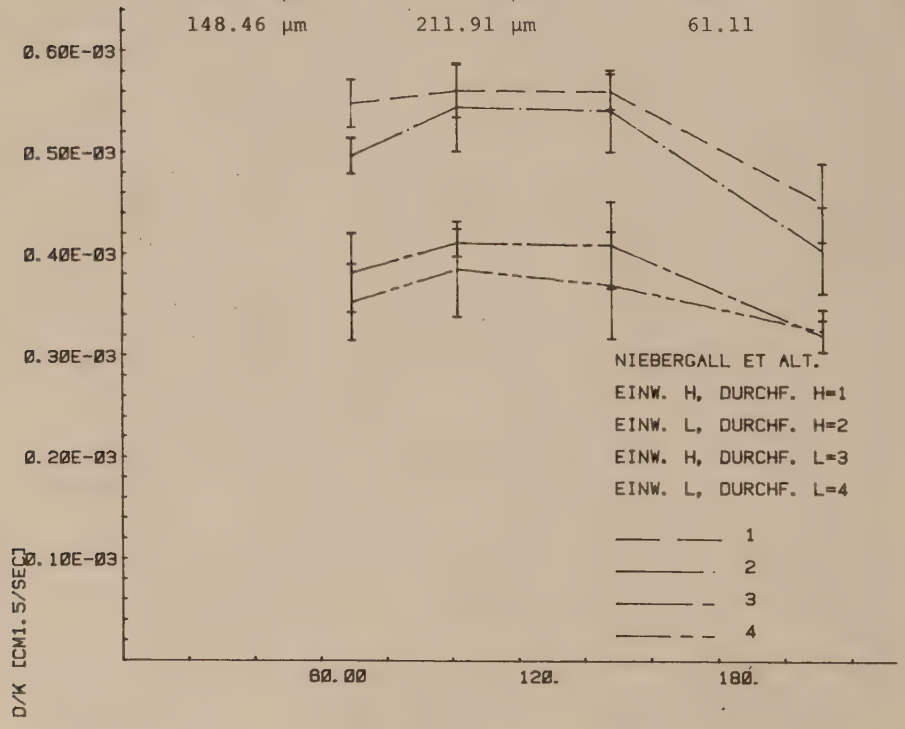
MODELL : HIGUCHI-HIESTAND					SUBSTANZ : SULFISOMIDIN			
PARAMETER	D [CM2/SEC]							
KORNGROESSE	69.72	101.92	148.46	211.91	69.72	101.92	148.46	211.91
EINWAAGE	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37
1	0.582E-04	0.696E-04	0.869E-04	0.845E-04	0.823E-04	0.104E-03	0.121E-03	0.101E-03
2	0.478E-04	0.642E-04	0.716E-04	0.942E-04	0.735E-04	0.954E-04	0.119E-03	0.108E-03
3	0.611E-04	0.809E-04	0.903E-04	0.925E-04	0.776E-04	0.109E-03	0.137E-03	0.129E-03
4	0.580E-04	0.835E-04	0.101E-03	0.982E-04	0.770E-04	0.114E-03	0.132E-03	0.122E-03
MITTELWERT	0.563E-04	0.746E-04	0.875E-04	0.924E-04	0.776E-04	0.106E-03	0.127E-03	0.115E-03
STANDARDABW.	0.582E-05	0.917E-05	0.123E-04	0.575E-05	0.362E-05	0.784E-05	0.874E-05	0.126E-04
EINWAAGE	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70
1	0.631E-04	0.811E-04	0.919E-04	0.849E-04	0.841E-04	0.105E-03	0.135E-03	0.118E-03
2	0.599E-04	0.761E-04	0.864E-04	0.912E-04	0.850E-04	0.105E-03	0.135E-03	0.122E-03
3	0.631E-04	0.811E-04	0.101E-03	0.942E-04	0.851E-04	0.105E-03	0.134E-03	0.140E-03
4	0.533E-04	0.793E-04	0.111E-03	0.945E-04	0.941E-04	0.115E-03	0.128E-03	0.136E-03
MITTELWERT	0.599E-04	0.794E-04	0.977E-04	0.912E-04	0.871E-04	0.108E-03	0.133E-03	0.129E-03
STANDARDABW.	0.461E-05	0.234E-05	0.109E-04	0.446E-05	0.469E-05	0.488E-05	0.323E-05	0.105E-04
DURCHFLUSS	39.33				52.96			

Tab.6.2.III Varianzanalyse, Niebergall et al., $D/k_{2.2}$, Sulfisomidin

Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.463-06	15	.309-07
in den Gruppen	.576-07	48	.120-08
Gesamtsumme	.521-06		

lineare Kontraste — Prüfgröße 7.19

Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	10.4 mg	20.7 mg	10.45
Durchfluß	39.3 ml/min	53.0 ml/min	276.86
Korngröße	69.72 µm	101.92 µm	6.09
	69.72 µm	148.46 µm	3.85
	69.72 µm	211.91 µm	34.27
	101.92 µm	148.46 µm	0.26
	101.92 µm	211.91 µm	69.27
	148.46 µm	211.91 µm	61.11



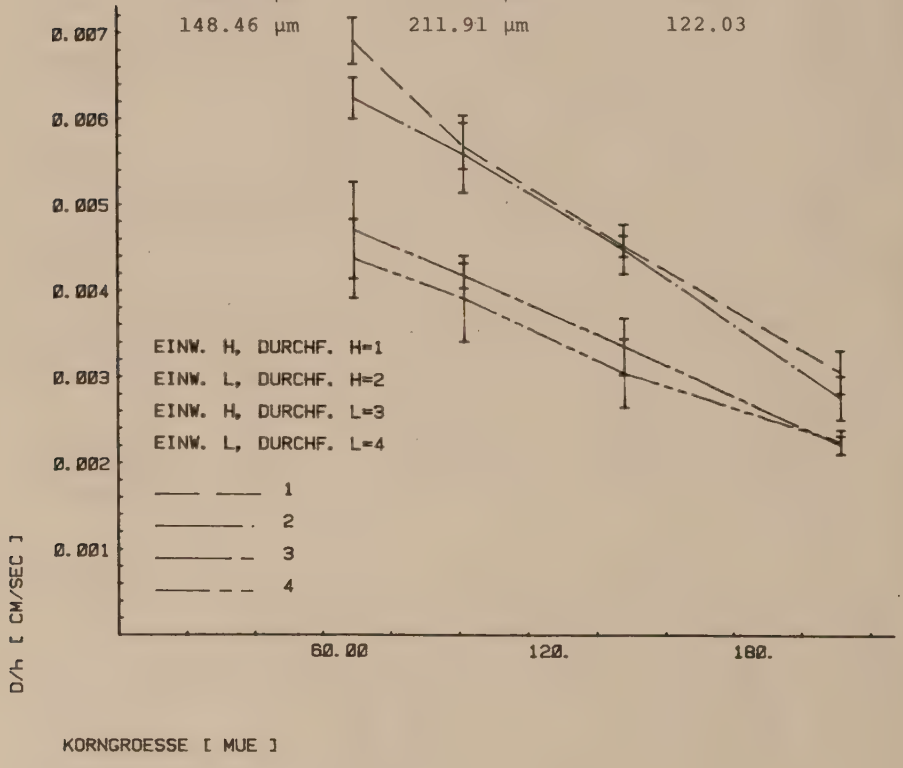
MODELL : NIEBERGALL ET AL.					SUBSTANZ : SULFISOMIDIN			
PARAMETER	D/K [CM1.S/SEC]							
KORNGROESSE	69.72	101.92	148.46	211.91	69.72	101.92	148.46	211.91
EINWAAGE	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37
1	0.365E-03	0.361E-03	0.366E-03	0.294E-03	0.518E-03	0.534E-03	0.512E-03	0.355E-03
2	0.297E-03	0.329E-03	0.298E-03	0.330E-03	0.476E-03	0.487E-03	0.501E-03	0.379E-03
3	0.383E-03	0.418E-03	0.383E-03	0.323E-03	0.492E-03	0.570E-03	0.588E-03	0.450E-03
4	0.362E-03	0.428E-03	0.424E-03	0.343E-03	0.498E-03	0.584E-03	0.558E-03	0.423E-03
MITTELWERT	0.352E-03	0.384E-03	0.368E-03	0.322E-03	0.496E-03	0.544E-03	0.539E-03	0.402E-03
STANDARDABW.	0.375E-04	0.471E-04	0.525E-04	0.206E-04	0.174E-04	0.435E-04	0.403E-04	0.426E-04
EINWAAGE	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70
1	0.411E-03	0.421E-03	0.385E-03	0.296E-03	0.532E-03	0.544E-03	0.567E-03	0.411E-03
2	0.377E-03	0.393E-03	0.365E-03	0.318E-03	0.537E-03	0.547E-03	0.568E-03	0.420E-03
3	0.409E-03	0.421E-03	0.418E-03	0.327E-03	0.540E-03	0.551E-03	0.568E-03	0.488E-03
4	0.328E-03	0.405E-03	0.462E-03	0.330E-03	0.583E-03	0.599E-03	0.532E-03	0.474E-03
MITTELWERT	0.381E-03	0.410E-03	0.407E-03	0.318E-03	0.548E-03	0.560E-03	0.559E-03	0.448E-03
STANDARDABW.	0.390E-04	0.136E-04	0.426E-04	0.154E-04	0.236E-04	0.259E-04	0.176E-04	0.383E-04
DURCHFLUSS	39.33				52.96			

Tab.6.2.IV Varianzanalyse, Hixson-Crowell, D/h, Sulfisomidin

Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.118-03	15	.784-05
in den Gruppen	.516-05	48	.107-06
Gesamtsumme	.123-03		

lineare Kontraste — Prüfgröße 7.19

Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	10.4 mg	20.7 mg	8.85
Durchfluß	39.3 ml/min	53.0 ml/min	290.66
Korngröße	69.72 µm	101.92 µm	38.72
	69.72 µm	148.46 µm	218.40
	69.72 µm	211.91 µm	666.93
	101.92 µm	148.46 µm	73.20
	101.92 µm	211.91 µm	384.25
	148.46 µm	211.91 µm	122.03



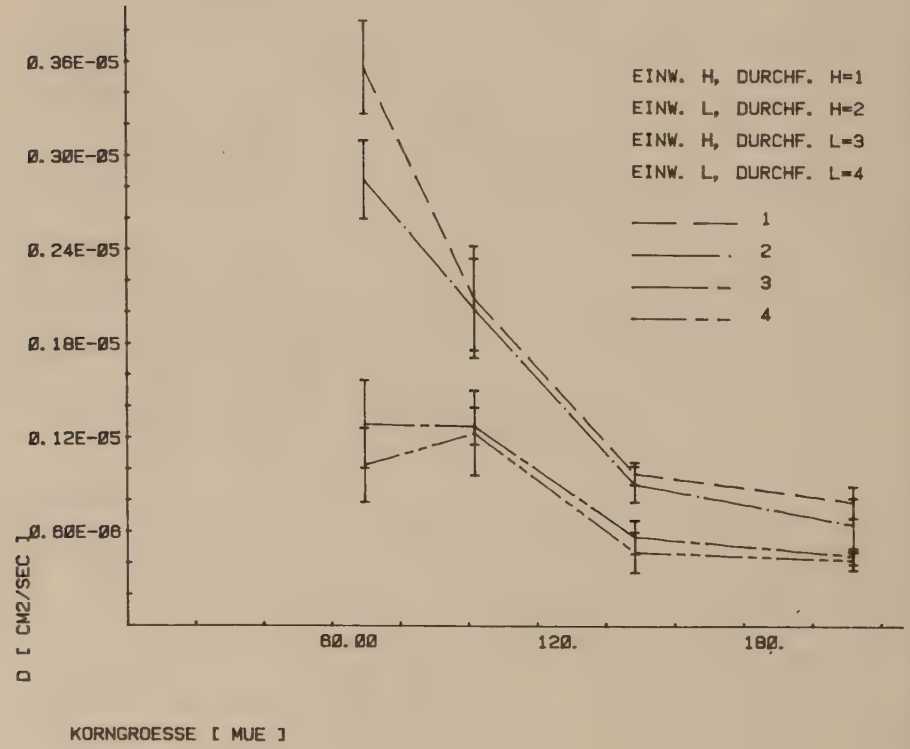
MODELL : HIXSON-CROWELL					SUBSTANZ : SULFISOMIDIN			
PARAMETER	D/H [CM/SEC]							
KORNGROESSE	69.72	101.92	148.46	211.91	69.72	101.92	148.46	211.91
EINWAAGE	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37
1	0.452E-02	0.363E-02	0.299E-02	0.204E-02	0.654E-02	0.547E-02	0.425E-02	0.245E-02
2	0.369E-02	0.333E-02	0.249E-02	0.229E-02	0.598E-02	0.497E-02	0.418E-02	0.261E-02
3	0.474E-02	0.424E-02	0.320E-02	0.222E-02	0.611E-02	0.583E-02	0.480E-02	0.302E-02
4	0.448E-02	0.437E-02	0.342E-02	0.237E-02	0.626E-02	0.599E-02	0.459E-02	0.285E-02
MITTELWERT	0.436E-02	0.389E-02	0.303E-02	0.223E-02	0.622E-02	0.557E-02	0.446E-02	0.274E-02
STANDARDABW.	0.457E-03	0.497E-03	0.395E-03	0.141E-03	0.241E-03	0.451E-03	0.290E-03	0.252E-03
EINWAAGE	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70
1	0.515E-02	0.427E-02	0.316E-02	0.204E-02	0.668E-02	0.549E-02	0.456E-02	0.279E-02
2	0.464E-02	0.397E-02	0.300E-02	0.219E-02	0.676E-02	0.550E-02	0.456E-02	0.285E-02
3	0.505E-02	0.428E-02	0.342E-02	0.226E-02	0.682E-02	0.560E-02	0.454E-02	0.329E-02
4	0.391E-02	0.410E-02	0.375E-02	0.228E-02	0.729E-02	0.605E-02	0.431E-02	0.319E-02
MITTELWERT	0.469E-02	0.415E-02	0.333E-02	0.219E-02	0.689E-02	0.566E-02	0.449E-02	0.303E-02
STANDARDABW.	0.563E-03	0.144E-03	0.327E-03	0.106E-03	0.272E-03	0.267E-03	0.120E-03	0.250E-03
DURCHFLUSS	39.33				52.96			

Tab.6.2.V Varianzanalyse, Danckwert-Goyan, D, Sulfisomidin

Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.498-10	15	.332-11
in den Gruppen	.202-11	48	.421-13
Gesamtsumme	.518-10		

lineare Kontraste — Prüfgröße 7.19

Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	10.4 mg	20.7 mg	12.13
Durchfluß	39.3 ml/min	53.0 ml/min	300.69
Korngröße	69.72 µm	101.92 µm	52.94
	69.72 µm	148.46 µm	401.10
	69.72 µm	211.91 µm	490.49
	101.92 µm	148.46 µm	162.60
	101.92 µm	211.91 µm	221.15
	148.46 µm	211.91 µm	4.49

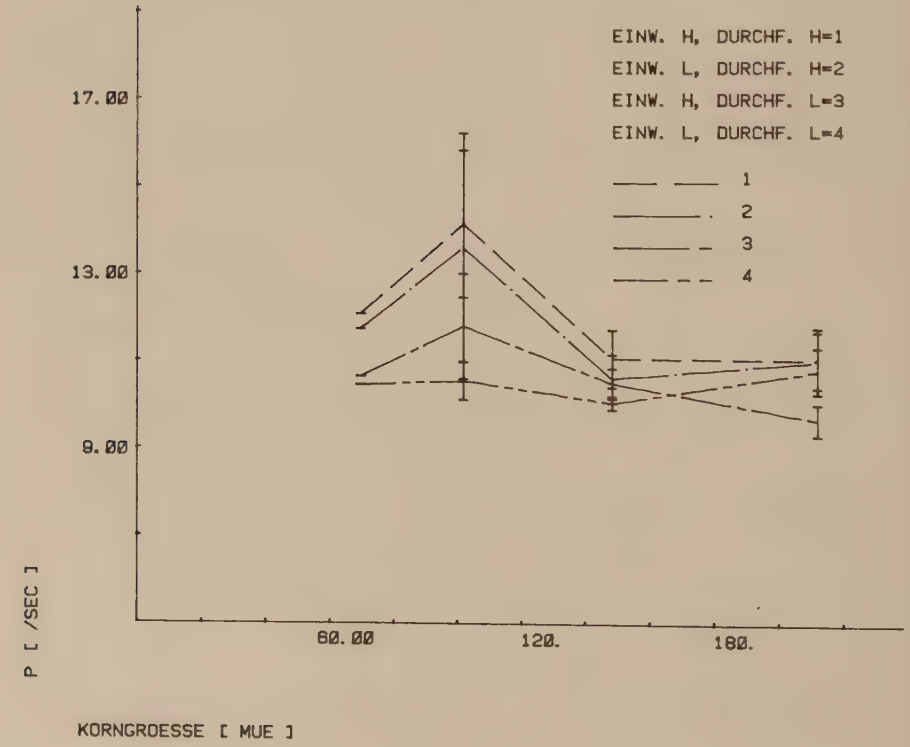


MODELL : DANCKWERT-GOYAN					SUBSTANZ : SULFISOMIDIN			
PARAMETER	D [CM2/SEC]							
KORNGROESSE	69.72	101.92	148.46	211.91	69.72	101.92	148.46	211.91
EINWAAGE	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37
1	0.106E-05	0.106E-05	0.468E-06	0.330E-06	0.315E-05	0.212E-05	0.838E-06	0.448E-06
2	0.693E-06	0.942E-06	0.305E-06	0.422E-06	0.263E-05	0.181E-05	0.807E-06	0.561E-06
3	0.125E-05	0.140E-05	0.495E-06	0.441E-06	0.265E-05	0.173E-05	0.106E-05	0.829E-06
4	0.110E-05	0.150E-05	0.609E-06	0.470E-06	0.296E-05	0.243E-05	0.897E-06	0.735E-06
MITTELWERT	0.102E-05	0.123E-05	0.469E-06	0.416E-06	0.285E-05	0.202E-05	0.901E-06	0.643E-06
STANDARDABW.	0.237E-06	0.270E-06	0.125E-06	0 606E-07	0.250E-06	0.318E-06	0.114E-06	0.171E-06
EINWAAGE	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70
1	0.150E-05	0.126E-05	0.509E-06	0.383E-06	0.333E-05	0.168E-05	0.102E-05	0.697E-06
2	0.124E-05	0.114E-05	0.458E-06	0.428E-06	0.343E-05	0.198E-05	0.104E-05	0.722E-06
3	0.149E-05	0.126E-05	0.603E-06	0.493E-06	0.349E-05	0.223E-05	0.907E-06	0.913E-06
4	0.909E-06	0.143E-05	0.699E-06	0.481E-06	0.400E-05	0.246E-05	0.913E-06	0.820E-06
MITTELWERT	0.128E-05	0.127E-05	0.567E-06	0.446E-06	0.356E-05	0.209E-05	0.970E-06	0.788E-06
STANDARDABW.	0.278E-06	0.118E-06	0.106E-06	0.509E-07	0.299E-06	0.333E-06	0.697E-07	0.988E-07
DURCHFLUSS	39.33				52.96			

Tab.6.2.VI Varianzanalyse, Danckwert-Goyan, p, Sulfisomidin

Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.871+02	15	.581+01
in den Gruppen	.407+02	48	.848+00
Gesamtsumme	.129+03		
lineare Kontraste		Prüfgröße	7.19

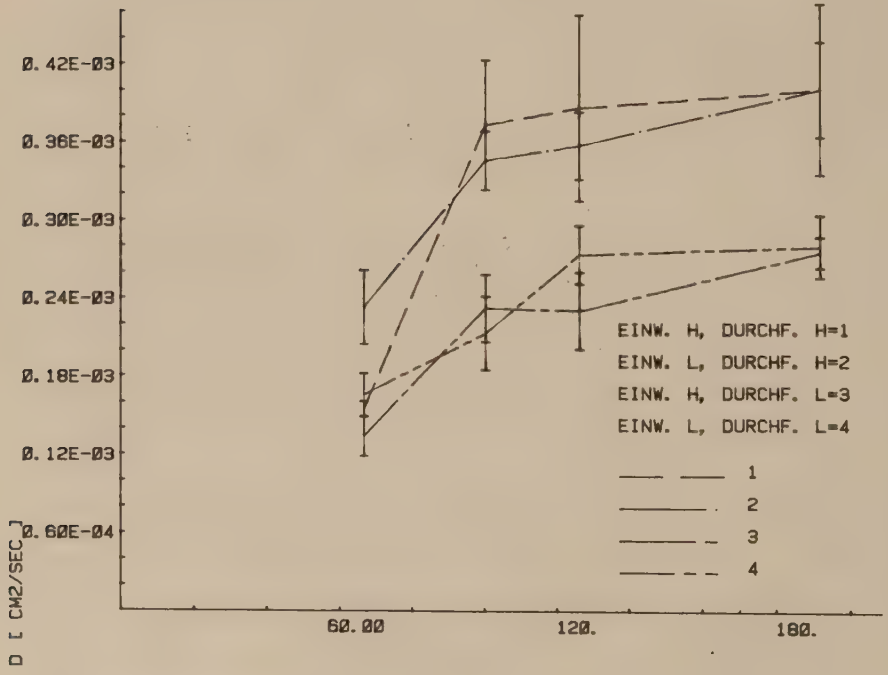
Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	10.4 mg	20.7 mg	1.35
Durchfluß	39.3 ml/min	53.0 ml/min	34.40
Korngröße	69.72 µm	101.92 µm	15.56
	69.72 µm	148.46 µm	4.34
	69.72 µm	211.91 µm	3.46
	101.92 µm	148.46 µm	36.35
	101.92 µm	211.91 µm	33.70
	148.46 µm	211.91 µm	0.05



MODELL : DANCKWERT-GOYAN				SUBSTANZ : SULFISOMIDIN				
PARAMETER	P [1/SEC]							
KORNGROESSE	69.72	101.92	148.46	211.91	69.72	101.92	148.46	211.91
EINWAAGE	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37	10.37
1	0.104E+02	0.105E+02	0.986E+01	0.113E+02	0.117E+02	0.125E+02	0.103E+02	0.121E+02
2	0.104E+02	0.993E+01	0.101E+02	0.111E+02	0.117E+02	0.117E+02	0.101E+02	0.110E+02
3	0.104E+02	0.109E+02	0.999E+01	0.101E+02	0.117E+02	0.174E+02	0.106E+02	0.104E+02
4	0.104E+02	0.107E+02	0.102E+02	0.107E+02	0.117E+02	0.129E+02	0.114E+02	0.105E+02
MITTELWERT	0.104E+02	0.105E+02	0.100E+02	0.108E+02	0.117E+02	0.136E+02	0.106E+02	0.110E+02
STANDARDABW.	0.000E+00	0.433E+00	0.155E+00	0.530E+00	0.000E+00	0.261E+01	0.555E+00	0.756E+00
EINWAAGE	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70	20.70
1	0.106E+02	0.126E+02	0.108E+02	0.972E+01	0.121E+02	0.165E+02	0.107E+02	0.104E+02
2	0.106E+02	0.120E+02	0.999E+01	0.101E+02	0.121E+02	0.140E+02	0.106E+02	0.106E+02
3	0.106E+02	0.125E+02	0.105E+02	0.920E+01	0.121E+02	0.125E+02	0.120E+02	0.113E+02
4	0.106E+02	0.100E+02	0.107E+02	0.963E+01	0.121E+02	0.135E+02	0.109E+02	0.118E+02
MITTELWERT	0.106E+02	0.118E+02	0.105E+02	0.966E+01	0.121E+02	0.141E+02	0.111E+02	0.110E+02
STANDARDABW.	0.000E+00	0.120E+01	0.350E+00	0.358E+00	0.000E+00	0.168E+01	0.660E+00	0.640E+00
DURCHFLUSS	39.33				52.96			

Tab.6.2.VII Varianzanalyse, Higuchi-Hiestand, D, Sulfanilamid

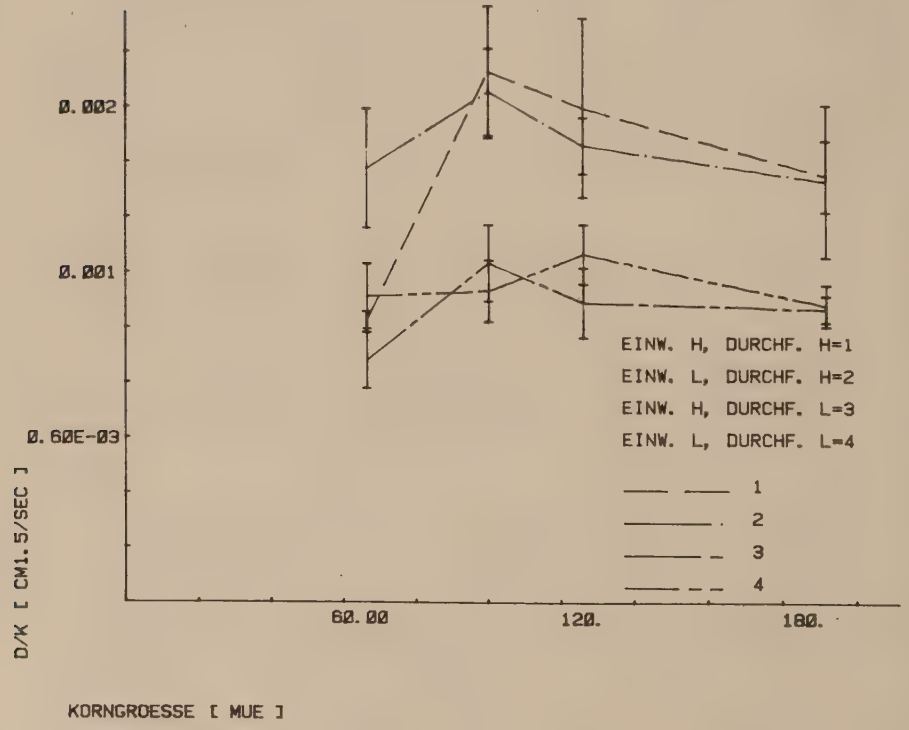
Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.482-06	15	.321-07
in den Gruppen	.578-07	48	.121-08
Gesamtsumme	.539-06		
lineare Kontraste		Prüfgröße	7.19
Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	25.5 mg	51.2 mg	1.38
Durchfluß	40.0 ml/min	54.0 ml/min	148.90
Korngröße	66.80 µm	100.41 µm	94.23
	66.80 µm	126.46 µm	129.39
	66.80 µm	192.11 µm	184.17
	100.41 µm	126.46 µm	2.78
	100.41 µm	192.11 µm	14.93
	126.46 µm	192.11 µm	4.82



MODELL : HIGUCHI-HIESTAND					SUBSTANZ : SULFANILAMID			
PARAMETER	D [CM2/SEC]							
KORNGROESSE	66.79	100.41	126.46	192.11	66.79	100.41	126.46	192.11
EINWAAGE	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53
1	0.165E-03	0.250E-03	0.284E-03	0.247E-03	0.246E-03	0.355E-03	0.361E-03	0.377E-03
2	0.142E-03	0.192E-03	0.239E-03	0.280E-03	0.190E-03	0.312E-03	0.319E-03	0.324E-03
3	0.178E-03	0.190E-03	0.286E-03	0.283E-03	0.245E-03	0.355E-03	0.372E-03	0.418E-03
4	0.176E-03	0.220E-03	0.283E-03	0.305E-03	0.250E-03	0.361E-03	0.375E-03	0.479E-03
MITTELWERT	0.166E-03	0.213E-03	0.273E-03	0.279E-03	0.233E-03	0.346E-03	0.357E-03	0.400E-03
STANDARDABW.	0.164E-04	0.283E-04	0.225E-04	0.240E-04	0.284E-04	0.226E-04	0.258E-04	0.655E-04
EINWAAGE	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22
1	0.130E-03	0.250E-03	0.248E-03	0.279E-03	0.148E-03	0.349E-03	0.365E-03	0.379E-03
2	0.121E-03	0.235E-03	0.203E-03	0.284E-03	0.153E-03	0.315E-03	0.295E-03	0.379E-03
3	0.128E-03	0.194E-03	0.207E-03	0.279E-03	0.162E-03	0.410E-03	0.427E-03	0.386E-03
4	0.156E-03	0.249E-03	0.261E-03	0.257E-03	0.156E-03	0.418E-03	0.456E-03	0.454E-03
MITTELWERT	0.134E-03	0.232E-03	0.230E-03	0.275E-03	0.155E-03	0.373E-03	0.386E-03	0.400E-03
STANDARDABW.	0.152E-04	0.259E-04	0.295E-04	0.119E-04	0.603E-05	0.498E-04	0.713E-04	0.365E-04
DURCHFLUSS	39.96				53.96			

Tab.6.2.VIII Varianzanalyse, Niebergall et al., $D/k_{2.2}$, Sulfanilamid

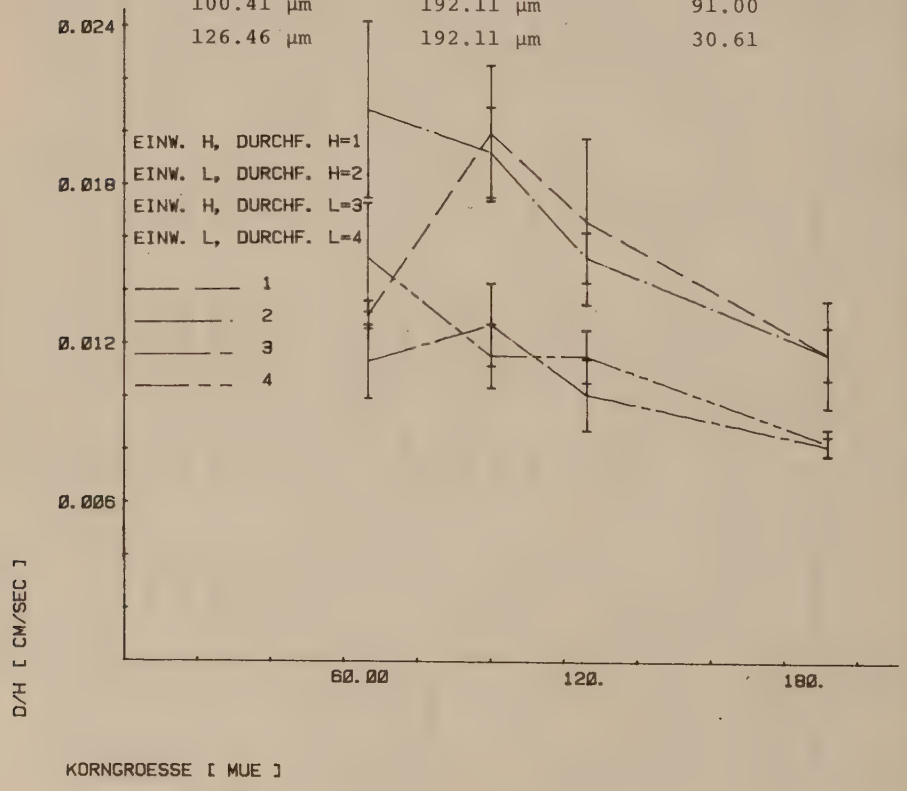
Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.666-05	15	.444-06
in den Gruppen	.129-05	48	.269-07
Gesamtsumme	.795-05		
lineare Kontraste		Prüfgröße	7.19
Einflußgrößen		Ebenen	Testgröße
Einwaage	25.5 mg	51.2 mg	3.94
Durchfluß	40.0 ml/min	54.0 ml/min	151.62
Korngröße	66.80 µm	100.41 µm	44.59
	66.80 µm	126.46 µm	27.13
	66.80 µm	192.11 µm	7.02
	100.41 µm	126.11 µm	2.16
	100.41 µm	192.11 µm	16.23
	126.11 µm	192.11 µm	6.55



MODELL : NIEBERGALL ET AL.					SUBSTANZ : SULFANILAMID			
PARAMETER	D/K [CM1.5/SEC]							
KORNGROESSE	66.79	100.41	126.46	192.11	66.79	100.41	126.46	192.11
EINWAAGE	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53
1	0.110E-02	0.128E-02	0.131E-02	0.969E-03	0.166E-02	0.192E-02	0.165E-02	0.143E-02
2	0.943E-03	0.104E-02	0.110E-02	0.106E-02	0.125E-02	0.161E-02	0.150E-02	0.121E-02
3	0.120E-02	0.105E-02	0.132E-02	0.111E-02	0.164E-02	0.194E-02	0.171E-02	0.156E-02
4	0.119E-02	0.114E-02	0.130E-02	0.114E-02	0.172E-02	0.191E-02	0.173E-02	0.187E-02
MITTELWERT	0.111E-02	0.113E-02	0.126E-02	0.107E-02	0.157E-02	0.185E-02	0.165E-02	0.152E-02
STANDARDABW.	0.117E-03	0.112E-03	0.108E-03	0.749E-04	0.216E-03	0.158E-03	0.102E-03	0.275E-03
EINWAAGE	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22
1	0.855E-03	0.132E-02	0.114E-02	0.104E-02	0.965E-03	0.181E-02	0.169E-02	0.145E-02
2	0.788E-03	0.121E-02	0.957E-03	0.112E-02	0.101E-02	0.163E-02	0.138E-02	0.144E-02
3	0.836E-03	0.103E-02	0.996E-03	0.106E-02	0.105E-02	0.210E-02	0.192E-02	0.153E-02
4	0.102E-02	0.133E-02	0.123E-02	0.101E-02	0.102E-02	0.213E-02	0.214E-02	0.172E-02
MITTELWERT	0.875E-03	0.122E-02	0.108E-02	0.106E-02	0.101E-02	0.192E-02	0.179E-02	0.154E-02
STANDARDABW.	0.101E-03	0.139E-03	0.126E-03	0.473E-04	0.374E-04	0.239E-03	0.325E-03	0.129E-03
DURCHFLUSS	39.96				53.96			

Tab.6.2.IX Varianzanalyse, Hixson-Crowell, D/h, Sulfanilamid

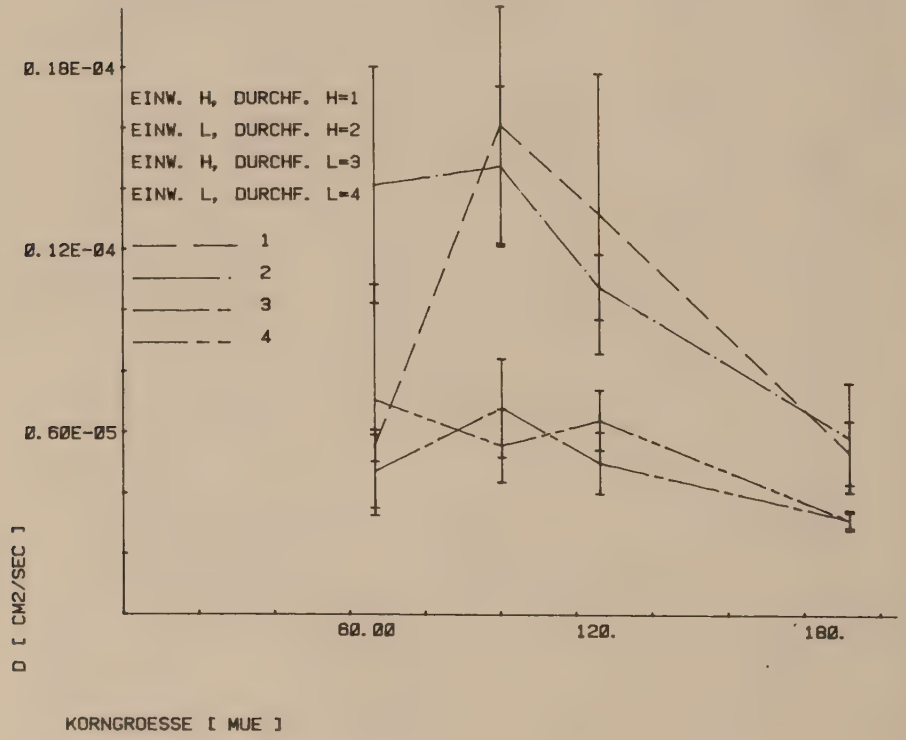
Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.926-03	15	.618-04
in den Gruppen	.150-03	48	.312-05
Gesamtsumme	.108-02		
lineare Kontraste		Prüfgröße	7.19
Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	25.5 mg	51.2 mg	7.79
Durchfluß	40.0 ml/min	54.0 ml/min	122.85
Korngröße	66.80 µm	100.41 µm	1.35
	66.80 µm	126.46 µm	8.09
	66.80 µm	192.11 µm	70.19
	100.41 µm	126.46 µm	16.04
	100.41 µm	192.11 µm	91.00
	126.46 µm	192.11 µm	30.61



MODELL : HIXSON-CROWELL					SUBSTANZ : SULFANILAMID			
PARAMETER	D/H C CM/SEC]							
KORNGROESSE	66.79	100.41	126.46	192.11	66.79	100.41	126.46	192.11
EINWAAGE	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53
1	0.152E-01	0.131E-01	0.121E-01	0.757E-02	0.223E-01	0.198E-01	0.152E-01	0.109E-01
2	0.123E-01	0.105E-01	0.100E-01	0.816E-02	0.158E-01	0.166E-01	0.138E-01	0.926E-02
3	0.167E-01	0.107E-01	0.121E-01	0.846E-02	0.219E-01	0.202E-01	0.158E-01	0.119E-01
4	0.166E-01	0.116E-01	0.118E-01	0.874E-02	0.232E-01	0.200E-01	0.159E-01	0.141E-01
MITTELWERT	0.152E-01	0.115E-01	0.115E-01	0.823E-02	0.208E-01	0.192E-01	0.152E-01	0.115E-01
STANDARDABW.	0.206E-02	0.120E-02	0.994E-03	0.501E-03	0.335E-02	0.171E-02	0.943E-03	0.201E-02
EINWAAGE	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22
1	0.109E-01	0.138E-01	0.105E-01	0.791E-02	0.124E-01	0.187E-01	0.137E-01	0.109E-01
2	0.102E-01	0.125E-01	0.867E-02	0.854E-02	0.130E-01	0.169E-01	0.127E-01	0.109E-01
3	0.108E-01	0.105E-01	0.928E-02	0.823E-02	0.136E-01	0.219E-01	0.177E-01	0.114E-01
4	0.133E-01	0.139E-01	0.117E-01	0.775E-02	0.132E-01	0.221E-01	0.201E-01	0.130E-01
MITTELWERT	0.113E-01	0.127E-01	0.100E-01	0.811E-02	0.130E-01	0.199E-01	0.165E-01	0.115E-01
STANDARDABW.	0.139E-02	0.136E-02	0.134E-02	0.350E-03	0.529E-03	0.257E-02	0.313E-02	0.977E-03
DURCHFLUSS	39.96				33.96			

Tab.6.2.X Varianzanalyse, Danckwert-Goyan, D, Sulfanilamid

Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.111-08	15	.740-10
in den Gruppen	.258-09	48	.538-11
Gesamtsumme	.137-08		
lineare Kontraste		Prüfgröße	7.19
Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	25.5 mg	51.2 mg	2.83
Durchfluß	40.0 ml/min	54.0 ml/min	88.73
Korngröße	66.80 µm	100.41 µm	12.73
	66.80 µm	126.46 µm	1.35
	66.80 µm	192.11 µm	18.34
	100.41 µm	126.46 µm	5.79
	100.41 µm	192.11 µm	61.61
	126.46 µm	192.11 µm	29.64



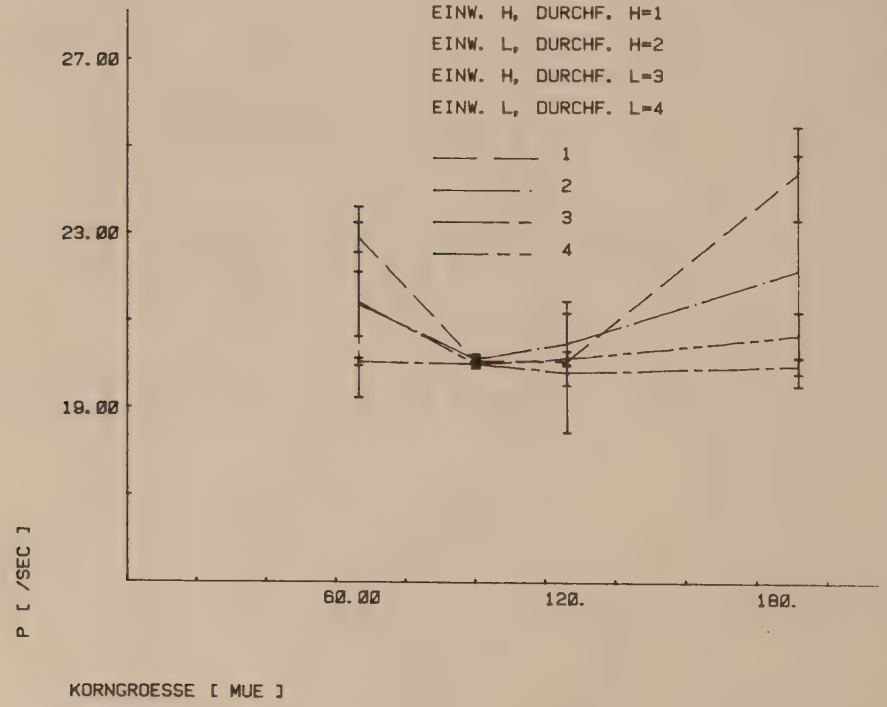
MODELL : DANCKWERT-GOYAN					SUBSTANZ : SULFANILAMID			
PARAMETER	D [CM2/SEC]							
KORNGROESSE	66.79	100.41	126.46	192.11	66.79	100.41	126.46	192.11
EINWAAGE	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53
1	0.250E-05	0.719E-05	0.690E-05	0.270E-05	0.158E-04	0.157E-04	0.109E-04	0.455E-05
2	0.528E-05	0.459E-05	0.489E-05	0.301E-05	0.845E-05	0.108E-04	0.920E-05	0.425E-05
3	0.102E-04	0.470E-05	0.698E-05	0.324E-05	0.147E-04	0.162E-04	0.117E-04	0.617E-05
4	0.101E-04	0.561E-05	0.661E-05	0.343E-05	0.173E-04	0.161E-04	0.110E-04	0.813E-05
MITTELWERT	0.703E-05	0.553E-05	0.635E-05	0.310E-05	0.141E-04	0.147E-04	0.107E-04	0.578E-05
STANDARDABW.	0.379E-05	0.120E-05	0.985E-06	0.314E-06	0.390E-05	0.262E-05	0.107E-05	0.178E-05
EINWAAGE	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22
1	0.429E-05	0.794E-05	0.541E-05	0.299E-05	0.488E-05	0.140E-04	0.115E-04	0.496E-05
2	0.374E-05	0.649E-05	0.405E-05	0.341E-05	0.535E-05	0.115E-04	0.773E-05	0.446E-05
3	0.427E-05	0.458E-05	0.417E-05	0.320E-05	0.611E-05	0.192E-04	0.146E-04	0.491E-05
4	0.644E-05	0.803E-05	0.616E-05	0.282E-05	0.572E-05	0.194E-04	0.185E-04	0.679E-05
MITTELWERT	0.468E-05	0.676E-05	0.495E-05	0.311E-05	0.551E-05	0.160E-04	0.131E-04	0.528E-05
STANDARDABW.	0.120E-05	0.161E-05	0.102E-05	0.256E-06	0.524E-06	0.390E-05	0.459E-05	0.103E-05
DURCHFLUSS	39.96				53.96			

Tab.6.2.XI Varianzanalyse, Danckwert-Goyan, p, Sulfanilamid

Summe der Abweichungen		Freiheitsgrade	mittlere Quadrate
zwischen den Gruppen	.101+03	15	.672+01
in den Gruppen	.503+02	48	.105+01
Gesamtsumme	.151+03		

lineare Kontraste — Prüfgröße — 7.19

Einflußgrößen	Ebenen		Testgröße
Einwaage	25.5 mg	51.2 mg	0.20
Durchfluß	40.0 ml/min	54.0 ml/min	21.43
Korngröße	66.80 µm	100.41 µm	14.79
	66.80 µm	126.46 µm	13.31
	66.80 µm	192.11 µm	0.87
	100.41 µm	126.46 µm	0.04
	100.41 µm	192.11 µm	22.83
	126.46 µm	192.11 µm	20.98



MODELL : DANCKWERT-GOYAN					SUBSTANZ : SULFANILAMID			
PARAMETER	P [1/SEC]							
KORNGROESSE	66.79	100.41	126.46	192.11	66.79	100.41	126.46	192.11
EINWAAGE	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53	25.53
1	0.244E+02	0.199E+02	0.204E+02	0.199E+02	0.209E+02	0.202E+02	0.201E+02	0.246E+02
2	0.216E+02	0.200E+02	0.200E+02	0.209E+02	0.219E+02	0.200E+02	0.199E+02	0.187E+02
3	0.203E+02	0.201E+02	0.201E+02	0.209E+02	0.221E+02	0.201E+02	0.201E+02	0.216E+02
4	0.193E+02	0.200E+02	0.201E+02	0.210E+02	0.206E+02	0.201E+02	0.219E+02	0.237E+02
MITTELWERT	0.214E+02	0.200E+02	0.201E+02	0.206E+02	0.214E+02	0.201E+02	0.205E+02	0.221E+02
STANDARDABW.	0.219E+01	0.855E-01	0.167E+00	0.529E+00	0.738E+00	0.801E-01	0.967E+00	0.264E+01
EINWAAGE	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22	51.22
1	0.200E+02	0.200E+02	0.198E+02	0.197E+02	0.230E+02	0.202E+02	0.201E+02	0.229E+02
2	0.200E+02	0.200E+02	0.182E+02	0.201E+02	0.233E+02	0.198E+02	0.200E+02	0.252E+02
3	0.200E+02	0.200E+02	0.196E+02	0.200E+02	0.226E+02	0.201E+02	0.200E+02	0.251E+02
4	0.202E+02	0.200E+02	0.215E+02	0.200E+02	0.227E+02	0.201E+02	0.201E+02	0.242E+02
MITTELWERT	0.200E+02	0.200E+02	0.198E+02	0.200E+02	0.229E+02	0.201E+02	0.201E+02	0.243E+02
STANDARDABW.	0.788E-01	0.267E-01	0.137E+01	0.183E+00	0.338E+00	0.160E+00	0.628E-01	0.107E+01
DURCHFLUSS	39.96				53.96			

6.2.1 Einfluß der Einwaage

Der theoretische Ansatz zur Beschreibung der Auflösung multipartikulärer Systeme geht von der Annahme aus, daß sich die einzelnen Partikel unabhängig voneinander auflösen. Diese Annahme drückt sich in der Beschreibung der Auflösung eines Pulvers als Summe der Lösung aller Einselpartikel aus.

Um einen Einfluß der Einwaage auf das Versuchsergebnis festzustellen, wurde innerhalb der verschiedenen Versuchsgruppen die Einwaage verdoppelt. Ein Einfluß auf das Auflösungsverhalten der Proben könnte einen Widerspruch zu den theoretischen Annahmen bedeuten. Die Ergebnisse der linearen Kontraste nach Substanzen und Modellen sind in Tab.6.2.1.I zusammengefaßt.

Modell	Parameter	Sulfanilamid	Sulfisomidin
Higuchi-Hiestand	D	1.38	9.98
Niebergall et al.	$D/k_{2.2}$	3.94	10.45
Hixson-Crowell	D/h	7.94	8.85
Danckwert-Goyan	D	2.83	12.13
	p	0.20	1.35
Prüfgröße		7.19	7.19

Tab.6.2.1.I Lineare Kontraste für Einflußgröße Einwaage

Für Sulfanilamid zeigt sich kein Einfluß der Einwaage auf die Modellparameter. Nur für das Modell nach Hixson-Crowell zeigt sich ein statistisch gerade nachweisbarer Einfluß. Für die Substanz Sulfisomidin ist bei allen Diffusionsparametern ein Einfluss der Einwaage statistisch faßbar, auch wenn die Kontraste nur wenig oberhalb der Prüfgröße liegen.

Bei Erhöhung der Einwaage steigen die Werte der Diffusionsparameter geringfügig an, eine Ausnahme ist dabei der Versuch mit Sulfanilamid, zweitkleinster Kornklasse und minimalem Durchfluß. Zudem ist bei dieser Substanz sichtbar, daß zeitweise zu Anfang der Versuche bei kleinster Kornklasse 'non-sink' Bedingungen erreicht wurden. Die Diffusionsparameter dieser Versuche liegen niedriger als von den anderen Versuchen her zu erwarten wäre.

6.2.2 Einfluß des Durchflusses

Die Veränderungen des Durchflusses sollten Aufschluß über das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Modelle geben, insbesondere zwischen den Modellen des 1.Fick'schen Gesetzes und dem Modell nach dem 2., dem Modell nach Danckwert-Goyan. Die Ergebnisse der linearen Kontraste sind in Tab.6.2.2.I zusammengetragen.

Modell	Parameter	Sulfanilamid	Sulfisomidin
Higuchi-Hiestand	D	148.90	251.54
Niebergall et al.	$D/k_{2.2}$	151.62	276.86
Hixson-Crowell	D/h	122.85	290.66
Danckwert-Goyan	D	88.73	300.69
	p	21.43	34.40
Prüfgröße		7.19	7.19

Tab.6.2.2.I Lineare Kontraste für Einflußgröße Durchfluß

Deutlich ist der Einfluß des Durchflusses auf die Diffusionsparameter aller Modelle, eine Erhöhung des Durchflusses um etwa fünfundzwanzig Prozent bewirkt eine Steigerung der Modellparameter auf das Anderthalbfache. Dagegen steigt der Agitationsfaktor p des Danckwert-Goyan Modells, zwar statistisch signifikant, nur um zehn bis zwanzig Prozent an (Siehe Tab.6.2.VI und 6.2.XI). Im Verhalten der Modelle ist, anders als theoretisch zu erwarten wäre, kein Unterschied festzustellen. Nach Danckwert-Goyan sollte sich zwar der Agitationsparameter p, nicht aber die Diffusionskonstante D ändern.

6.2.3 Einfluß der Korngröße

Bieten die Modelle bei den bisher besprochenen Einflußgrößen ein weitgehend einheitliches Bild, so zeigen sich im Einfluß der Korngröße deutliche Unterschiede, wie es auf Grund der theoretischen Überlegungen auch erwartet werden kann. Daher sei auch bei der weiteren Besprechung auf die jeweiligen Tabellen in Kap.6.2 verwiesen.

Das Modell nach Higuchi-Hiestand (Tab.6.2.II und 6.2.VII) ergibt bei beiden Substanzen zunehmende Werte für die Diffusionskonstante bei steigender Korngröße. Nur die Werte für die beiden größten Kornklassen sind statistisch nicht unterscheidbar.

Etwas anders ist das Ergebnis bei Niebergall et al. (Tab.6.2.III und 6.2.VIII), hier finden sich die höchsten Werte für den Diffusionsparameter $D/k_{2.2}$ bei den mittleren Korngrößen. Zwischen ihnen ist eine statistische Unterscheidung nicht möglich. Die Werte bei der kleinsten und bei der größten Kornklasse fallen demgegenüber nachweisbar ab. Dieses Verhalten ist bei der Substanz Sulfanilamid ausgeprägter als bei Sulfisomidin.

Gegen die beiden ersten Modelle hebt sich das Modell nach Hixson-Crowell deutlich ab (Tab.6.2.IV und 6.2.IX). Der Quotient aus der Diffusionskonstanten und der Filmschichtdicke D/h sinkt signifikant bei steigender Korngröße ab, bei Sulfisomidin stärker als bei Sulfanilamid.

Ein vergleichbares Verhalten zeigt die Diffusionskonstante nach Danckwert-Goyan (Tab.6.2.V und 6.2.X), hier ist ebenfalls ein Abfall der Konstanten mit steigender Korngröße zu beobachten, wiederum bei Sulfisomidin deutlicher als bei Sulfanilamid.

Der Agitationsfaktor dieses Modells wird gleichfalls von der Korngröße beeinflußt (Tab.6.2.VI und 6.2.XI), es scheint ein Minimum bei mittleren Korngrößen vorzuliegen, bei Sulfanilamid ist dies auch nachweisbar, für Sulfisomidin ist dagegen keine Aussage zu machen, da hier, wie bereits erwähnt, eine Berechnung von p bei den Versuchen kleinster Korngröße nicht möglich war.

6.2.4 Vergleich der Substanzen

Ein direkter Vergleich durch statistische Verfahren ist angesichts des qualitativen, nicht quantitativen Charakters dieses Einflusses unterblieben. Es sollen hier nur unterschiedliche Tendenzen im Verhalten beider Stoffe aufgezeigt werden.

Beide Stoffe unterscheiden sich im Grunde nur in ihrer Kristallstruktur, Sulfanilamid bildet plättchenförmige, Sulfisomidin nadelförmige Kristalle. Somit sollten sich Unterschiede im Verhalten nur bei Einflüssen der Korngröße zeigen. Im Vergleich sind die Kristalle der Substanz Sulfanilamid weniger anisometrisch, als die Kristalle der Substanz Sulfisomidin. Die Beschleunigung der Auflösung bei Zerkleinerung der Partikel müßte demnach für Sulfisomidin höher als für Sulfanilamid sein. Tatsächlich steigt bei sinkender Korngröße der Diffusionsparameter nach Hixson-Crowell für Sulfanilamid auf etwa das anderthalbfache, für Sulfisomidin auf das zweieinhalbfache des Wertes bei größter Partikelgröße an. Vergleichbar, auch in der Größenordnung, ist das Verhalten der Diffusionskonstanten nach Danckwert-Goyan. Bei den anderen Modellen zeigen sich keine deutlichen Unterschiede im Verhalten der Diffusionsparameter, gemeinsam ist allen Modellen der überraschend große Unterschied der Konstanten. Die Werte liegen für Sulfanilamid um das zwei- bis dreifache höher als für Sulfisomidin. Auch wenn letztere Substanz ein größeres Molekül besitzt, so ist dieser Unterschied erheblich. Der Unterschied wird geringer und damit theoretisch erklärbarer, wenn für die Sättigungslöslichkeit c_s nicht die Gesamtlöslichkeit der Substanz sondern die niedrigere Löslichkeit des undissoziierten Moleküls eingesetzt wird (Siehe Kap.4.4). Da bei allen Auflösungsmodellen Diffusionsparameter und Löslichkeit Faktoren eines Produktes sind, bedeutet eine Erniedrigung der Löslichkeit eine Erhöhung der Diffusionsparameter. Für Sulfisomidin würde dies eine Erhöhung um den Faktor 1,39 bedeuten.

7. Disskussion der Ergebnisse

Der Ansatz zur mathematischen Beschreibung der Auflösung polydisperser Pulver geht von dem Gedanken aus, die Auflösung eines Pulvers aus der Summe des Verhaltens aller Einzelpartikel zu ermitteln.

Die vorgestellte numerische Lösung der Lösungsgeschwindigkeitsgleichung gestattet es, beliebige Häufigkeiten in die Partikelklassen des Pulvers einzusetzen. Das Auflösungsverhalten der einzelnen Klassen, in dieser Arbeit zwischen acht und zehn, addiert sich zum Verhalten des gesamten Pulvers. Dieser Rechenweg ist unabhängig von Annahmen über den physikalischen Prozeß, welcher der Auflösung zugrunde liegt. Es können beliebige Auflösungsmodelle für die Berechnung benutzt werden. Nachteil dieses Weges ist die gröbere Rasterung der Pulververteilungen im Vergleich zu einer in Ausnahmefällen möglichen expliziten Lösung.

Für die Bewertung der hier benutzten numerischen Lösung sind zwei Aspekte von Wichtigkeit. Zum einen muß dieser Rechenweg zu sinnvollen Ergebnissen führen, zum anderen muß untersucht werden, ob die theoretisch gemachten Voraussetzungen auch praktisch für die einzelnen Modelle eingehalten werden können.

Die Analyse der Konturen der SFQ zeigt, daß sich, bis auf die Verzögerungszeit t_{Lag}, die Modellparameter der vier besprochenen Theorien zur Auflösung unabhängig voneinander ausreichend genau schätzen lassen. Eine Ausnahme macht dabei das Modell nach Danckwert-Goyan, da sich hier eine nichtlineare Korrelation für den Agitationsparameter und die Diffusionskonstante andeutet.

Alle experimentell gefundenen Auflösungskurven lassen sich durch eines der hier besprochenen Modelle beschreiben. Dies gelingt um so besser, je langsamer die Auflösung erfolgt, da sich dann Phänomene der Durchmischung und Längsdiffusion weniger bemerkbar machen, als bei den schnellen Auflösungsvorgängen.

Die wichtigste theoretische Voraussetzung für den hier beschrittenen Lösungsweg ist die Additivität der Auflösung. Zum Beweis wurde der Einfluß der Einwaage auf die experimentellen Ergebnisse untersucht. Obwohl die Einwaage verdoppelt wurde, konnte in der

Varianzanalyse ein Einfluß nur für einige Versuchsgruppen nachgewiesen werden, und dann auch nur gerade die Signifikanzbedingung erfüllend. Der Einfluß führt zu einer vergleichsweise geringen Erhöhung der Diffusionsparameter aller Modelle, was theoretisch nicht sein dürfte. Da bei einer größeren Einwaage aus geometrischen Gründen in der Lösungszelle der Weg des Lösungsmittels durch das Arzneistoffpulver länger wird, treten mehr Pulverteilchen nicht mit Lösungsmittel, sondern mit bereits arzneistoffhaltiger Lösung in Wechselwirkung. Dadurch erniedrigt sich für alle Lösungsmodelle der Konzentrationsgradient zwischen Partikel und Lösung, die Auflösung müßte langsamer werden.

Bedenkt man die große Veränderung der Einwaage und den geringen, nicht deutbaren Effekt, der nicht einmal für alle Modelle signifikant ist, so kann der theoretische Ansatz, die Auflösung als kolligativen Prozeß zu beschreiben, für diese Arbeit benutzt werden.

Ein weiteres Kriterium, die physikalische Gültigkeit der behandelten Modelle zu beurteilen, stellen die absoluten Beträge der verschiedenen Diffusionsparameter dar.

Modell	Sulfisomidin D cm^2/sec	Sulfanilamid D cm^2/sec
Higuchi-Hiestand	$0,6\text{-}1,2\ 10^{-4}$	$1,2\text{-}4,0\ 10^{-4}$
Hixson-Crowell	$0,7\text{-}2,0\ 10^{-5}$	$2,4\text{-}6,3\ 10^{-5}$
Danckwert-Goyan	$1,2\text{-}3,6\ 10^{-6}$	$0,6\text{-}1,8\ 10^{-5}$

Tab.7.I Diffusionskonstanten der Substanzen nach den Modellen

Die Berechnung der Diffusionskonstante für das Modell nach Hixson-Crowell erfolgte unter Annahme einer Filmschichtdicke h von 30 µm. Eine Berechnung der Werte für das Modell nach Niebergall et al. war nicht möglich, da hier Anhaltspunkte für die Größe von $k_{2.2}$ fehlen.

Aus anderen Arbeiten werden für die Diffusionskonstante in Wasser bei 25° C Werte zwischen 0,32 und 2,00 mal 10^{-5} cm^2/sec genannt (72). Demnach liegen die berechneten Werte nach Higuchi-Hiestand

für die in dieser Arbeit verwendeten Partikel um den Faktor zehn zu hoch, während sich nach Hixson-Crowell und Dankwert-Goyan vergleichbare Werte ergeben.

Higuchi und Hiestand verwandten mikronisiertes Methylprednisolon für ihre Versuche, das wesentlich kleinere Partikelgrößen besaß, als die hier verwendeten Pulverfraktionen. Extrapoliert man die hier bestimmten Werte der Diffusionskonstanten auf Partikelgrößen, wie sie Higuchi und Hiestand einsetzten, d.h. auf etwa 25 µm, dann erhält man vergleichbare Werte für die Diffusionskonstanten.

Die in der Auswertung bereits angesprochenen großen Unterschiede der Diffusionsparameter zwischen den Substanzen werden kleiner, wenn anstatt der Gesamtlöslichkeit, wie in dieser Arbeit geschehen, die Sättigungslöslichkeit des undissoziierten Substanzanteils zur Auswertung eingesetzt wird. Für die Auflösungsgeschwindigkeit einer kristallisierten, nicht dissoziierten Substanz wäre demnach die Löslichkeit des undissoziierten Anteils in Lösung maßgebend. Für eine weitere Klärung wären Auflösungsversuche bei unterschiedlichem pH notwendig.

Zur Unterscheidung der beiden theoretischen Ansätze, die den hier vorgestellten Modellen zur Auflösung zu Grunde liegen, dem 1. und 2.Fick'schen Gesetz, diente die Variation des Durchflusses.

Ein Einfluß auf den Agitationsfaktor p des Modells nach Danckwert-Goyan ist nachweisbar, jedoch unterliegt die Diffusionskonstante dieser Theorie ebenfalls dem Einfluß des Durchflusses und bleibt nicht konstant, wie theoretisch auf Grund der besonderen Berücksichtigung der Agitation zu erwarten wäre. Die Größenordnung der Veränderung ist dabei vergleichbar mit den Veränderungen der Diffusionsparameter der anderen Modelle, die auf dem 1.Fick'schen Gesetz beruhen. Unter den hier vorliegenden Bedingungen waren die beiden Parameter Diffusionskonstante und Agitationsfaktor durch nichtlineare Regression nicht unabhängig voneinander zu bestimmen. Dies könnte das unbefriedigende Ergebnis der Versuche für das Modell nach Danckwert-Goyan erklären, möglicherweise versagt das Modell aber auch aus anderen Gründen, eine Entscheidung ist nicht möglich.

Eine Beurteilung der drei Theorien, die auf dem 1.Fick'schen Gesetz beruhen, kann nicht von der Betrachtung weiterer, im theoretischen Teil dieser Arbeit gemachter Überlegungen getrennt werden.

Es handelt sich dabei um die Beschreibung beliebiger Kristalle durch auflösungsgleiche Kugeln. Konsequenz dieser Gedanken ist die Annahme, die Auflösung anisotroper Partikel beschleunige sich, über das Maß der Flächenzunahme hinaus, wenn die Teilchen zerkleinert werden. Beide hier eingesetzten Substanzen bilden anisotrope Kristalle, dabei ist der Grad der Anisotropie für die Nadeln des Stoffes Sulfisomidin größer als für die Plättchen aus Sulfanilamid. Entsprechend sollte sich das Auflösungsverhalten für Sulfisomidin stärker beschleunigen, wenn kleinere Pulverfraktionen der Substanz eingesetzt werden.

Nur für die Theorie nach Hixson-Crowell wird dieses Verhalten bestätigt. Hier steigt der Diffusionsparameter D/h als Maß für die Auflösung tatsächlich an, und zwar bei Sulfisomidin stärker als bei Sulfanilamid.

Nach dem Modell von Higuchi-Hiestand zeigt sich ein gegenteiliges Verhalten, die Werte für die Diffusionskonstante steigen mit der Korngröße. Für das Modell nach Niebergall et al. ergibt sich ein Maximum der Werte bei den mittleren Pulverfraktionen.

Diese Arbeitsgruppe benutzte bei ihrer Arbeit ebenfalls eine anisotrope Substanz, Kaliumdichromat, von der sie unterschiedliche Partikelgrößen einsetzte (15). Nach Hixson-Crowell ausgewertet, ergaben auch ihre Daten mit sinkender Partikelgröße steigende Werte für den Diffusionsparameter. Es besteht also die Möglichkeit, daß die Annahme einer veränderlichen Diffusionsschichtdicke h nach Niebergall et al. die Beschleunigung der Auflösung durch Zerkleinerung der von den Autoren verwandten Substanzpartikel gerade kompensiert.

Faßt man sowohl die absolute Größe der Diffusionsparameter, als auch ihr Verhalten in Relation zur Partikelgröße zusammen, so sind theoretische Überlegungen und experimentell gefundenes Verhalten durch das Modell nach Hixson-Crowell am besten deutbar. Eine eindeutige Aussage zu Gunsten dieses Modells ist jedoch nicht zu treffen, dies könnte erst nach einer Gegenprobe erfolgen. Setzt man unterschiedlich große, aber ideale, anisotrope Kristalle als

Pulver in den Versuchen ein, so sollte sich nach Hixson-Crowell ein konstanter Diffusionsparameter ergeben, nach den anderen beiden Modellen müßte er fallen.

Für das Modell nach Hixson-Crowell spricht auch die große Zahl der Versuche, etwa die Hälfte, die durch dieses Modell beschrieben werden können.

Daraus folgt gleichzeitig, daß die hier bestimmten Diffusionsparameter nicht direkt mit Werten vergleichbar sind, die durch Bestimmungen der freien Diffusion stammen. In ermittelten Größen gehen zusätzlich Einflüsse aus der Kristallform und dem Zerkleinerungsgrad der eingesetzten Partikel ein, wie es im theoretischen Teil angesprochen wurde. Daher sollten diese Werte besser anders benannt werden, zB. als Auflösungskoeffizienten.

In dieser Arbeit sind nur einige wichtige Einflußgrößen auf den Prozeß der Auflösung untersucht worden. Tatsächlich lassen sich noch wesentlich mehr Parameter finden, wie es in der Einleitung gezeigt wurde. Die Mehrzahl dieser Faktoren ist miteinander mit unterschiedlichen Wechselwirkungen verknüpft, daher ist es nicht verwunderlich, daß bis heute kein allgemeingültiges Modell zur Beschreibung der Auflösung vorgestellt wurde.

7.1 Zusammenfassung

Durch die Analyse des Auflösungsverhaltens verschiedener Pulverfraktionen können Aussagen sowohl zur Berechnung und zu den Mechanismen der Auflösung auch anisotroper, polydisperser Substanzen gemacht werden.

Es ist möglich, die Auflösung eines polydispersen Pulvers als Summe der Auflösung seiner Einzelpartikel zu beschreiben. Der angewandte Rechenweg, die einzelnen Partikel in Grössenklassen zusammenzufassen, ermöglicht die numerische Berechnung des Auflösungsverhaltens, ohne Annahmen zu speziellen Dichteverteilungsfunktionen des Pulvers machen zu müssen.

Die Variation des Durchflusses zeigt bei den verschiedenen Modellen der Auflösung keinen Unterschied in der Veränderung der Diffusionsparameter, so daß der Einsatz des komplexen Modells nach Danckwert-Goyan zur Beschreibung der hier gewonnenen Ergebnisse keine sichtbaren Vorteile erbringt.

Die Betrachtung des Einflusses der Partikelgröße, der Zerkleinerung und der Anisometrie der eingesetzten Pulverfraktionen spricht beim Vergleich der Modelle, die auf dem 1.Fick'schen Gesetz beruhen, für das Modell nach Hixson-Crowell. Seine Diffusionsparameter verhalten sich so, wie es aus den theoretischen Überlegungen heraus erwartet wurde.

Dies bedeutet, daß die Beschreibung beliebiger Kristalle durch auflösungsgleiche Kugeln möglich ist. Daraus folgt gleichzeitig, daß die Diffusionskonstanten, die unter dieser Annahme aus Auflösungskurven ermittelt werden, beeinflußt sind von der Anisometrie, der Größe und dem Grad der Zerkleinerung der Kristalle, für die sie ermittelt werden.

8.1 Literaturverzeichnis

1) E.Gladtke, H.M.v.Hattingberg, 'Pharmakokinetik', Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1973), S.62

2) M.Rowland, Th.N.Tozer, 'Clinical Pharmacokinetics', Lea+Febiger, Philadelphia, (1980), S.16

3) P.Finhold in : L.J.Leeson, J.Th.Carstensen, 'Dissolution Technology', Acad. Pharm. Sci., Washington, D.C, (1974), S.106

4) A.S.Noyes, W.R.Whitney, J.Chem.Soc.,19,930 (1877)

5) L.Bruner, St.Tolloczko, Z. Phys. Chem.,35,283 (1900)

6) W.Nernst, Z. Physik. Chem.,47,52 (1904)

7) E.Brunner, Z. Physik. Chem.,47,56 (1904)

8) K.Karzel, L.Liedtke, 'Allgemeine Pharmakologie', Gustav Fischer, Stuttgart, (1977), S.46

9) B.C.Lippold, 'Einführung in die Biopharmazie', Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, (1974), S.28

10) J.B.Hansen, O.Haflinger, J. Pharm. Sci.,72,429 (1983)

11) A.W.Hixson, J.H.Crowell, Ind. Eng. Chem.,23,923 (1931)

12) A.W.Hixson, J.H.Crowell, Ind. Eng. Chem.,23,1002 (1931)

13) A.W.Hixson, J.H.Crowell, Ind. Eng. Chem.,23,1160 (1931)

14) P.J.Niebergall et al., J. Pharm. Sci.,52,29 (1963)

15) P.J.Niebergall et al., J. Pharm. Sci.,52,236 (1963)

16) W.I.Higuchi, E.N.Hiestand, J. Pharm. Sci.,52,67 (1963)

17) W.I.Higuchi, E.L.Rowe, E.N.Hiestand, J. Pharm. Sci,52, 162 (1963)

18) P.V.Danckwert, Ind. Eng. Chem.,43,1460 (1951) zitiert nach (19)

19) J.E.Goyan, J. Pharm. Sci.,54,645 (1965)

20) P. Veng Pedersen, K.F.Brown, J. Pharm. Sci.,65,1437 (1976)

21) R. Brdicka, 'Grundlagen der Physikalischen Chemie', VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin, (1971), S.279

22) W.J.Moore, D.O.Hummel, 'Physikalische Chemie', Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York, (1983), S.1028

23) ibid, S.1154

24) A.N.Martin, J.Swarbrick, A.Cammarata, 'Physikalische Pharmazie', Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, (1975), S.140

25) P.Veng Pedersen, K.F.Brown, J. Pharm. Sci.,64,1981 (1975)
26) L.Sachs, 'Statistische Auswertungsmethoden',
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1971), S.47
27) P.Veng Pedersen, K.F.Brown, J. Pharm. Sci.,64,1192 (1975)
28) J.Th.Carstensen, M.N.Musa, J. Pharm. Sci.,61,223 (1972)
29) D.Brooke, J. Pharm. Sci.,62,795 (1973)
30) D.Brooke, J. Pharm, Sci.,63,344 (1974)
31) D.Brooke, J. Pharm. Sci.,64,1409 (1975)
32) P.Veng Pedersen, J. Pharm. Sci.,66,761 (1977)
33) A.N.Martin, J.Swarbrick, A.Cammarata, 'Physikalische Pharmazie',
Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, (1975), S.462
34) U.Schäfer, Diss. rer. nat., Saarbrücken (1980)
35) L.Sachs, 'Statistische Auswertungsmethoden',
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1971), S.51
36) ibid. S.87
37) F.Langenbucher, J. Pharm. Sci.,58,1265 (1969)
38) F.Langenbucher, Pharm. Ind.,38,472 (1976)
39) D.C.Cox, W.B.Farman, J. Pharm. Sci.,71,451 (1982)
40) D.C.Cox, C.E.Wells, W.B.Farman, Th. Savage, A.N.King,
J. Pharm. Sci.,71,395 (1982)
41) C.E.Wells, J. Pharm. Sci.,70,232 (1981)
42) F.Langenbucher, H.Möller, Pharm. Ind.,43,136 (1981)
43) P.Veng Pedersen, K.F.Brown, J. Pharm. Sci.,65,1442 (1976)
44) C.F.Lerk, K.Zuurman, J. Pharm. Pharmac.,22,319 (1970)
45) F.W.Obereichholz-Bangert, Diss. rer. nat., Bonn (1982)
46) L.Sachs, 'Statistische Auswertungsmethoden',
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1971), S.381
47) E.Weber, 'Grundriß der Biologischen Statistik',
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, (1967), S.229
48) G.Levy, J. Pharm. Sci.,50,388 (1961)
49) G.Kuschinsky, H.Lüllmann, 'Pharmakologie',
Thieme Verlag, Stuttgart, New York, (1981), S.326
50) 'The Merck Index',
Merck+Co Inc., Rahway N.Y., (1968), S.998
51) ibid.
52) H.Böhme, K.Hartke, 'DAB 8 Kommentar',
Govi Verlag, Frankfurt, (1981), S.804

53) Th.Struller, Antibiotika et Chemotherapeutika,14,179 (1968)
54) 'The Merck Index',
Merck+Co Inc., Rahway N.Y., (1968), S.1002
55) H.Auterhoff, K.-A.Kovar, 'Identifizierung von Arzneimitteln',
W. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, (1981), S.198
56) ibid, S.199
57) U.Schäfer, Diss. rer. nat., Saarbrücken (1980)
58) R.Voigt, 'Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie',
VEB Volk und Gesundheit, Berlin, (1975), S.67
59) zitiert nach:
L.Sachs, 'Statistische Auswertungsmethoden'
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1971), S.46
60) J.A.Nelder, R.Mead, Com. J.,7,308 (1965)
61) G.L.Atkins, Biochemical Society Transactions,4,357 (1976)
62) R.Süverkrüp, Persönliche Mitteilung (1982)
63) L.Sachs, 'Statistische Auswertungsmethoden',
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1971), S.256
64) U.Schäfer, Diss. rer. nat., Saarbrücken (1980)
65) A.N.Martin, J.Swarbrick, A.Cammarata, 'Physikalische Pharmazie',
Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, (1975), S.491
66) ibid, S.299
67) H.-J.Bartsch, 'Taschenbuch Math. Formeln',
Verlag H.Deutsch, Frankfurth/M., (1982), S.335
68) K.Yamaoka et al., J. Pharm. Biopharm.,6,165 (1978)
69) zitiert nach (68)
70) E.Weber, 'Grundriß der Biologischen Statistik',
G.Fischer Verlag, Stuttgart, (1967), S.229
71) L.Sachs, 'Angewandte Statistik',
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1978), S.383
72) G.L.Flynn, S.H.Yalkowsky, T.J.Roseman,
J. Pharm. Sci.,63,479 (1974)
73) L.Z.Benet in :
L.J.Leeson, J.Th.Carstensen, 'Dissolution Technology',
Acad. Pharm. Sci., Washington, D.C., (1974), S.29
74) L.Sachs, 'Statistische auswertungsmethoden',
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1971), S.87
75) J.Posti, P.Speiser, Intern. J. Pharm.,5,101 (1980)

8.2 Symbole und Dimensionen

Symbole	Einheiten	Bedeutung
A	cm^2	Oberfläche
A_Q	cm^2	Gesamtquaderoberfläche
A_W	cm^2	Gesamtwürfeloberfläche
b	$mg^{1/3}/sec$	Auflösungsfaktor nach Danckwert-Goyan
B		Beschleunigungsrate der Auflösung
c_s	mg/ml	Sättigungskonzentration
c_t	mg/ml	Konzentration zur Zeit t
d_{g0}	cm	Durchmesser der größten Partikel zur Zeit t = 0
d_{k0}	cm	Durchmesser der kleinsten Partikel zur Zeit t = 0
d_0	cm	Ausgangsdurchmesser
$d(t)$	cm	Durchmesser zur Zeit t
D	cm^2/sec	Diffusionskonstante
D_i	ml/sec	Durchfluß
e	$mg^{2/3}/sec$	Auflösungsfaktor nach Danckwert-Goyan
E		Extinktion
$f(t)$		Flächenrückzugsfunktion
f_1	$cm/mg^{1/3}$	Geom. Proportionalitätsfaktor
f_2	$cm^2/mg^{2/3}$	Geom. Proportionalitätsfaktor
F	cm^2	Seitenfläche
F_i		Verdünnungsfaktor
$g(w_{i0},t,k)$		Lösungsfunktion
$g'(w_{i0},t,k)$		1. Ableitung der Lösungsfunktion
J	mg/sec cm^2	Auflösungsrate pro Fläche
h	cm	Filmschichtdicke
k_a		Aciditätskonstante
k_L	mg/ml sec	Lösungskonstante
k_s		Seitenverhältnis
k_1	$mg^{1/3}/sec$	Konstante nach Higuchi-Hiestand

k_2	$mg^{1/2}/sec$	Konstante nach Niebergall et al.
k_3	$mg^{1/3}/sec$	Konstante nach Hixson-Crowell
$k_{2.1}$	l/sec	Konstante nach Noyes-Whitney
$k_{2.2}$	$cm^{1/2}$	Konstante der Filmschichtdicken-abnahme nach Niebergall et al.
$k_{2.3}$	l/cm sec	Konstante nach Bruner-Tollczko
$l_0(d_{i0})$		Dichteverteilungsfunktion des Durchmessers
m	ml/mg	Steigung der photometrischen Eichgraden
μ		Mittelwert
N		Teilchenzahl
N_i		Teilchenzahl einer Klasse
p	l/sec	Agitationsfaktor nach Danckwert-Goyan
r	cm	Radius
ϱ	mg/ml	Dichte
s	cm	Rückzugsstrecke
S	mg/ml	Gesamtsättigungslöslichkeit
S_0	mg/ml	Grundsättigungslöslichkeit
SFQ		Summe der der Quadrate der Fehler
$\hat{=}$		Varianz
t_c	sec	kritische Zeit
V	ml	Lösungsvolumen
w	mg	ungelöste Masse zur Zeit t
w_{g0}	mg	Gewicht der größten Partikel zur Zeit t = 0
w_{k0}	mg	Gewicht der kleinsten Partikel zur Zeit t = 0
w_0	mg	Ausgangsmasse
z		Klassenzahl

8.3 Programme

```
C       STEUERUNG DER PROBENZIEHUNG
C       UNTERPROGRAMME : KETTRA
C                        PMESS5
C                        PROBE
C       PMZ WIRD IM PROGRAM ERRECHNET
C       ABSPEICHERUNG DER VERSUCHSPARAMETER UND
C       DER PROBENZEITEN T(I)
        REAL*4 Z,ZA,ZB,ZC,TIM,PMZ,TO,T,DA,DB,DC,DD
        1,FILNAM(5),TM
        INTEGER I,N,IA,IB,IC,IMAX,K
        DIMENSION T(300),DM(300),DA(300),DB(300),DC(300),DD(300)
        1,TM(300)
        DATA TM/300*0./,T/300*0./
        COMMON DA,DB,DC,DD,K
11      WRITE(5,12)
12      FORMAT(' WELCHES IMAX?;I3')
        READ(5,13,ERR=11) IMAX
13      FORMAT(I3)
14      WRITE(5,15)
15      FORMAT(' WELCHES IC,ZC?;I3,F12.1')
        READ(5,16,ERR=14) IC,ZC
16      FORMAT(I3,F12.1)
        IF(IC.EQ.0) IC=IMAX
17      WRITE(5,18)
18      FORMAT(' WELCHES IB,ZB?;I3,F12.1')
        READ(5,16,ERR=17) IB,ZB
        IF(IB.EQ.0) IB=IC
        IF(ZB.EQ.0) ZB=ZC
19      WRITE(5,20)
20      FORMAT(' WELCHES IA,ZA?;I3,F12.1')
        READ(5,16,ERR=19) IA,ZA
        IF(IA.EQ.0) IA=IB
        IF(ZA.EQ.0) ZA=ZB
21      WRITE(5,22)
22      FORMAT(' WELCHES Z?;F12.1')
        READ(5,25,ERR=21) Z
        IF(Z.EQ.0) Z=ZA
25      FORMAT(F12.1)
        WRITE(5,28)
28      FORMAT(' WELCHE WORK-DATEI?')
        READ(5,29) FILNAM
29      FORMAT(5A4)
        CALL CORECT(FILNAM)
220     I=1
        J=1
        JJ=1
        CALL PMESS5(I,PMZ)
        OPEN(UNIT=1,NAME=FILNAM)
        WRITE(1,31) IMAX,IA,IB,IC,K,Z,ZA,ZB,ZC
31      FORMAT(5I3,/,4E12.5)
        CLOSE(UNIT=1,DISP='KEEP')
        TO=SECNDS(0.)
        TR=TO
1000    CALL PROBE(I,PMZ,N,T(I),TO)
        TM(I)=T(I)/60.
```

```
      OPEN(UNIT=1,NAME=FILNAM,ACCESS='APPEND',TYPE='OLD')
      IF(K.EQ.1) WRITE(1,32)TM(I),DA(I)
32    FORMAT(2E12.5)
      IF(K.EQ.2) WRITE(1,41)TM(I),DA(I),DB(I)
41    FORMAT(3E12.5)
      IF(K.EQ.3) WRITE(1,42)TM(I),DA(I),DB(I),DC(I)
42    FORMAT(4E12.5)
      IF(K.EQ.4) WRITE(1,43)TM(I),DA(I),DB(I),DC(I),DD(I)
      43      FORMAT(5E12.5
      CLOSE(UNIT=1,DISP='KEEP')
      DO 350 L=1,K
      CALL KETTRA
      CALL PAUSE1(1.)
350   CONTINUE
      J=J+1
      JJ=JJ+1
      I=I+1
      MAX=IMAX+1
      IF(I.EQ.MAX) GOTO 180
      IF(I.LT.IC) GOTO 100
      Z=ZC
      GOTO 200
100   IF(I.LT.IB) GOTO 110
      Z=ZB
      GOTO 200
110   IF(I.LT.IA) GOTO 120
      Z=ZA
      GOTO 200
120   Z=Z
200   TR=TR+Z
      TRZ=TR
      IF(JJ.EQ.3) GOTO 300
      IF(J.EQ.10) GOTO 310
      DA(I)=DA(I-1)
      DB(I)=DB(I-1)
      DC(I)=DC(I-1)
      DD(1)=DD(I-1)
130   TIM=SECNDS(0.)
      IF(TRZ.LE.TIM) TR=TIM
      IF(TR.LE.TIM) GOTO 30
      GOTO 130
30    T(I)=TIM-TO
      GOTO 1000
180   WRITE(5,10) I,IMAX,T(I-1)
10    FORMAT(' I=',I3,'IMAX=',I3,'T(I-1)=',F12.1)
      GOTO 330
310   J=1
300   CALL BELL(1)
      CALL PMESS5(I,PMZ)
      GOTO 130
330   STOP
      END
```

```
      SUBROUTINE PMESS5(I,PMZ)
C     BERECHNET PROBENMESSZEIT
C     UEBERGABE DER PARAMETER ANS H.PROGRAM
      REAL*4 XZ,DA(300),DB(300),DC(300),DD(300),X
      INTEGER K,I
      COMMON DA,DB,DC,DD,K
      IF(I.EQ.1) GOTO 100
450   WRITE(5,11)
11    FORMAT(' AENDERUNGEN ? = 1')
      READ(5,12,ERR=450) IF
12    FORMAT(I1)
      IF(IF.EQ.1) GOTO 100
      DA(I)=DA(I-1)
      DB(I)=DB(I-1)
      DC(I)=DC(I-1)
      DD(I)=DD(I-1)
      GOTO 280
100   WRITE(5,105)
105   FORMAT(' WELCHER DURCHFLUSS DA(I)?;F12.5')
      READ(5,110,ERR=100) DA(I)
110   FORMAT(F12.5)
115   WRITE(5,120)
120   FORMAT(' WELCHER DURCHFLUSS DB(I)?;F12.5')
      READ(5,110,ERR=115) DB(I)
125   WRITE(5,130)
130   FORMAT(' WELCHER DURCHFLUSS DC(I)?;F12.5')
      READ(5,110,ERR=125) DC(I)
135   FORMAT(' WELCHER DURCHFLUSS DD(I)?;F12.5')
140   WRITE(5,135)
      READ(5,110,ERR=140) DD(I)
280   IF(DA(I).GE.DB(I)) GOTO 10
      IF(DB(I).GE.DC(I)) GOTO 20
60    IF(DC(I).GE.DD(I)) GOTO 30
      GOTO 40
10    IF(DA(I).GE.DC(I)) GOTO 50
      GOTO 60
20    IF(DB(I).GE.DD(I)) GOTO 70
      GOTO 40
50    IF(DA(I).GE.DD(I)) GOTO 80
      GOTO 40
30    XZ=DC(I)
      GOTO 90
40    XZ=DD(I)
      GOTO 90
70    XZ=DB(I)
      GOTO 90
80    XZ=DA(I)
90     IF(DB(I).EQ.0) GOTO 200
       IF(DC(I).EQ.0) GOTO 220
       IF(DD(I).EQ.0) GOTO 240
       GOTO 250
200   K=1
      GOTO 260
220   K=2
      GOTO 260
```

```
240     K=3
        GOTO 260
250     K=4
260     PMZ=2.3/XZ*60.
        RETURN
       END
```

```
        SUBROUTINE PROBE(I,PMZ,N,T,TO)
C       PROGRAMM ZIEHT DIE PROBEN
       XPMZ=PMZ*10.
       IPMZ=IFIX(XPMZ)
D      WRITE(5,5) IPMZ
D5     FORMAT(' IPMZ=',I3)
       CALL GALGEN(IPMZ)
       WRITE(5,10) I,PMZ,T
10     FORMAT(' I=',I3,' PMZ=',F6.2,' PROBENZEIT=',F10.2)
       XPMZ=PMZ*10.
       RETURN
       END
```

```
C       STEUERUNG DER VERDUENNUNGSSCHLEIFE
C       UNTERPROGRAMME: ABGLEI
C                       ADC
C                       D
C                       DILSTA
C                       FACT1
C                       KETTRA
C                       PAUSE1
C                       START
C
C       DAS PROGRAM ARBEITET MIT BERUECKSICHTIGUNG MEHRER
C       ZELLEN;ES ERFOLGT ABSPEICHERUNG DER DATEN AUF
C       VERSCHIEDENE DATEIEN;KOMMENTARZEILEN EINGEFUEGT
        REAL*4F,FILNAM,T,FKI,Y1,Y2,T1,T2,TI,FILNA,AUX
        INTEGER*2 KI,LL,KJ
        INTEGER*4 JZ
        REAL*8 JN(4)
        DIMENSION T(300),E(300,4),F(6),FILNAM(5),V(4),
       1Y1(4),Y2(4),KI(4),FKI(4),AUX(5),LL(4),KJ(4)
        COMMON/DIL/ V,F,IS
        COMMON/TIME/ T
        CALL DILSTA(X)
        WRITE(5,1)
1       FORMAT(' WIE HEISST DER TIME-FILE ?')
        READ(5,2)FILNAM
2       FORMAT(5A4)
        CALL CORECT(FILNAM)
        OPEN(UNIT=1,NAME=FILNAM,TYPE='OLD')
        READ(1,8)
8       FORMAT(/)
        DO 10 I=1,300
        READ(1,3,END=20) T(I)
3       FORMAT(E12.5)
10      K=I
        I=301
20      K=I-1
        CLOSE(UNIT=1,DISP='KEEP')
100     WRITE(5,28)
28      FORMAT(' WIEVIELE ZELLEN SIND GLEICHZEITIG BETRIEBEN',/
       1,' WORDEN ? M EINGEBEN !')
        READ(5,23,ERR=100) M
        DO 300 J=1,M
310     WRITE(5,51)J
51      FORMAT(' WURDE ZELLE NR. ',I1,' STAENDIG BETRIEBEN ?',
       1/,' NEIN = 1')
        READ(5,23,ERR=310) LL(J)
        IF(LL(J).EQ.1) GOTO 400
        KJ(J)=K
        GOTO 300
400     WRITE(5,401)J
401     FORMAT(' AB WELCHER NUMMER SOLL ZELLE ',I1,' NICHT MEHR
       1VERMESSEN WERDEN ?')
        READ(5,23,ERR=400)KJ(J)
300     CONTINUE
        WRITE(5,61)
```

```
61      FORMAT(' SOLL VON ANFANG AN GEMESSEN WERDEN ?',/,
        1' JA = 1 , NEIN = RETURN ')
        READ(5,23) ME
        IF(ME.EQ.1) GOTO 420
        WRITE(5,62)
62      FORMAT(' AB WANN SOLL GEMESSEN WERDEN ?')
        READ(5,23) IS
        WRITE(5,63)
        63      FORMAT(' AB WELCHER ZELLE SOLL GEMESSEN WERDEN ?'
        READ(5,23) MZ
        GOTO 430
420     MZ=1
        IS=1
430     WRITE(5,31)
31      FORMAT(' WIE SOLL DER DATA-FILE FUER DIE ZELLEN HEISSEN ?
        1,/,' EINGABE 3 BUCHSTABEN !')
        READ(5,41) FILNA
41      FORMAT(A3)
200     WRITE(5,42)
42      FORMAT(' WELCHE VERSUCHSNUMMER ? , MAX. 2 STELLEN !')
        READ(5,43,ERR=200) IZ
43      FORMAT(I2)
        IZ=IZ*10
        DO 120 J=1,M
        JZ=IZ+J
        ENCODE(20,47,JN(J))FILNA,JZ
47      FORMAT(A3,I3)
120     CONTINUE
        CALL START(X)
        IFF=0.
        EA=0.
        IA=0
        DO 30 I=IS,K
        IFF=IFF+1
        IF(IFF.GT.1) MZ=1
        DO 90 J=MZ,M
        IF((LL(J).EQ.1).AND.(I.GE.KJ(J))) GOTO 390
        IF(I.GT.IS) GOTO 40
110     WRITE(5,22) J
22      FORMAT(' WELCHER VERDUENNUNGSFACTOR FUER ZELLE ',I1,' ?',
        1' KI EINGEBEN !')
        READ(5,23,ERR=110) KI(J)
23      FORMAT(I3)
40      CALL FACT1(I,KI(J),FKI(J),Y1(J),Y2(J),T1,T2,TI)
        IF(I.GT.IS) GOTO 50
        Y1(J)=.5*FKI(J)
        T1=0.
        GOTO 60
50      Y1(J)=Y2(J)
        T1=T(I-1)
60      IA=IA+1
        IF(IA.LT.15) GOTO 660
        CALL ABGLEI(EA)
        IA=0
660     CALL D(KI(J),E(I,J))
```

```
      KIJ=KI(J)
      FKI(J)=F(KIJ)
      E(I,J)=E(I,J)-EA
      ENCODE(20,49,AUX) JN(J)
49    FORMAT(A6,'.DAT')
      CALL CORECT(AUX)
D     WRITE(5,55) AUX
D55   FORMAT(5A4)
      OPEN(UNIT=J,NAME=AUX,ACCESS='APPEND',TYPE='UNKNOWN')
      WRITE(J,32)T(I),E(I,J),FKI(J)
32    FORMAT(3(E12.5))
      CLOSE(UNIT=J,DISP='KEEP')
      WRITE(5,33)I,J,T(I),E(I,J),FKI(J)
33    FORMAT('+','I= ',I3,'  ZELLE   ',I1,'  ZEIT=',F12.5,'
     1'  F=',F12.5,/)
      Y2(J)=FKI(J)*E(I,J)                    E=',F12.5,
      T2=T(I)
            IF(I.EQ.K.AND.J.EQ.M) GOTO 7
      TI=T(I+1)
      GOTO 90
390   CALL PAUSE1(1.)
      CALL KETTRA
90    CONTINUE
30    CONTINUE
70    DO 130 J=1,M
      IF((LL(J).EQ.1).AND.(KJ(J).EQ.1)) GOTO 130
      WRITE(5,52) J,JN(J)
52    FORMAT(' DIE DATEN FUER ZELLE NR ',I1,/,
     1' STEHEN AUF ',A6,'.DAT')
130   CONTINUE
      STOP
      END
```

```
      SUBROUTINE ABGLEI(EA)
C     ROUTINE MISST UNTERGRUND BEI UV-MESSUNG "EA"
      REAL*4 EA,EJ(100),EQ(3),SUM,SUM1
      INTEGER*2 A(100),ERR
      EA=0.
      SUM=0.
      WRITE(5,700)
700   FORMAT('+',' ABGLEICH')
10    CALL DIL(2,3,ERR)
      IF(ERR.NE.0) GOTO 10
      CALL PAUSE1(5.)
      CALL MAGNET(10)
      CALL PAUSE1(3.)
      DO 20 I=1,3
      SUM1=0.
      CALL ADC(8,1,0,A,100)
      DO 30 J=1,100
      EJ(J)=FLOAT(A(J))/409.4
D     WRITE(5,5) J,EJ(J)
D5    FORMAT(' EJ(',I3,'=',F12.5)
30    SUM1=SUM1+EJ(J)
      CALL PAUSE1(2.)
      EQ(I)=SUM1/100.
D     WRITE(5,11) I,EQ(I),SUM1
D11   FORMAT(' EQ(',I1,'=',F12.5,' SUM1=',F12.5)
20    SUM=SUM+EQ(I)
D     WRITE(5,16) SUM
D16   FORMAT(' SUM=',F12.5)
      CALL MAGNET(50)
      EA=SUM/3.
D     WRITE(5,15) EA
D15   FORMAT(' EA=',F12.5)
      RETURN
      END
```

```
      .TITLE  ADC
      .GLOBL  ADC
ADC:  MOV     @2(R5),R0
      MOV     @4(R5),R1
      ASH     #5,R1
      BIS     R1,R0
      MOV     @6(R5),R1
      ASH     #4,R1
      BIS     R1,R0
      MOV     10(R5),R1
      MOV     @12(R5),R2
A0:   MOV     R0,DR1OUT
A1:   TSTB    DR1CSR
      BPL     A1
      MOV     DR1IN,(R1)+
      DEC     R2
      BGT     A0
      RETURN
      .END
```

```
      SUBROUTINE D(KI,E)
C     PROGRAMM STEUERT MESSUNG;
C     VERDUENNUNG UND EXTINKTIONSMESSUNG
      INTEGER*2 A(100),ERR,ERA
      REAL*4 E,EJ(100),SUM1,SUM,EQ(3),V(4),F(6)
      COMMON/DIL/ V,F,IS
320   IF(KI.LE.2) GOTO 50
      IF(KI.EQ.3) GOTO 60
      IF(KI.EQ.4) GOTO 70
      GOTO 80
50    J=1
      JJ=2
      GOTO 90
60    J=1
      JJ=4
      GOTO 90
70    J=3
      JJ=2
      GOTO 90
80    J=3
      JJ=4
90    WRITE(5,701)
701   FORMAT('+',' MOVARM')
      CALL MOVARM
      CALL PAUSE1(18.)
10    CALL ARMCON(ERR)
      WRITE(5,702) ERR
702   FORMAT('+',' ARMCON=',I2)
      IF(ERR.EQ.1) GOTO 20
      IF(ERR.EQ.2) GOTO 90
      GOTO 10
20    CALL DIL(J,2,ERR)
      IF(ERR.EQ.3) GOTO 20
      IF(ERR.EQ.0) GOTO 610
      IF(ERA.EQ.0) GOTO 630
      IF(ERA.EQ.ERR) GOTO 110
630   ERA=ERR
      GOTO 20
610   ERA=0
      CALL PAUSE1(3.)
600   CALL MOVARM
      CALL PAUSE1(18.)
30    CALL ARMCON(ERR)
      WRITE(5,702) ERR
      IF(ERR.EQ.2) GOTO 710
      IF(ERR.EQ.1) GOTO600
      GOTO 30
710   IF(KI.EQ.6) GOTO 120
40    CALL DIL(JJ,3,ERR)
      IF(ERR.NE.0) GOTO 110
640   CALL DIL(J,1,ERR)
      IF(ERR.EQ.0) GOTO 650
      IF(ERA.EQ.0) GOTO 660
      IF(ERA.EQ.ERR) GOTO 110
660   ERA=ERR
```

```
        GOTO 640
650     ERA=0
        IF(KI.EQ.1) GOTO 140
        GOTO 130
120     CALL DIL(3,1,ERR)
        IF(ERR.EQ.0) GOTO 700
        IF(ERA.EQ.0) GOTO 690
        IF(ERA.EQ.ERR) GOTO 110
        690     ERA=ER
        GOTO 120
700     ERA=0.
        CALL PAUSE1(3.)
670     CALL MOVARM
        CALL PAUSE1(18.)
150     CALL ARMCON(ERR)
        WRITE(5,702)ERR
        IF(ERR.EQ.1) GOTO 160
        IF(ERR.EQ.2) GOTO 670
        GOTO 150
160     CALL DIL(3,2,ERR)
        IF(ERR.EQ.3) GOTO 160
        IF(ERR.NE.0) GOTO 110
        CALL PAUSE1(3.)
680     CALL MOVARM
        CALL PAUSE1(18.)
170     CALL ARMCON(ERR)
        WRITE(5,702) ERR
D       WRITE(5,551) ERR
D551    FORMAT(' ERR=',I1)
        IF(ERR.EQ.2) GOTO 40
        IF(ERR.EQ.1) GOTO 680
        GOTO 170
140     J=2
        JJ=3
190     CALL DIL(J,JJ,ERR)
        CALL PAUSE1(3.)
        IF(ERR.EQ.3) GOTO 190
        IF(ERR.NE.0) GOTO 110
130     CALL PAUSE1(10.)
        CALL MAGNET(15)
        CALL PAUSE1(2.)
        E=0.
        SUM=0.
        DO 310 I=1,3
        SUM1=0.
        CALL ADC(8,1,0,A,100)
        DO 300 J=1,100
        EJ(J)=FLOAT(A(J))/409.4
D       WRITE(5,556)J,EJ(J)
D556    FORMAT(' J=',I2,' EJ=',F12.5)
300     SUM1=EJ(J)+SUM1
        CALL PAUSE1(2.)
        EQ(I)=SUM1/100.
        SUM=SUM+EQ(I)
D       WRITE(5,21)I,EQ(I),SUM
```

```
D21     FORMAT(' I=',I2,' EQ=',F12.5,' SUM=',F12.5)
310     CONTINUE
        E=SUM/3.
        IF(F(KI).EQ.0.) GOTO 410
        IF((E.GT.1.5).OR.(E.LT.0.1)) GOTO 400
420     IW=0
        GOTO 410
400     IWZ=1+IWZ
D       WRITE(5,401)IW,IWZ
D401    FORMAT(' IW=',I2,'IWZ=',I2)
        IF(IWZ.GE.2) GOTO 420
        IF(KI.EQ.6) GOTO 420
        IF((E.GT.1.5).AND.(KI.EQ.1)) GOTO 420
        IF((E.LT.0.1).AND.(KI.EQ.5)) GOTO 420
        EY=E*F(KI)
460     EZ=EY/F(KI)
D       WRITE(5,402)EZ,KI
        D402    FORMAT(' EZ=',F12.5,' KI=',I2
        IF((EZ.GT.1.5).AND.(KI.GE.2)) GOTO 480
        IF((EZ.LT.0.1).AND.(KI.LT.5)) GOTO 470
        GOTO 490
470     KI=KI+1
        IF(KI.GE.5) GOTO 500
        GOTO 460
480     KI=KI-1
        GOTO 460
500     KI=5
490     IW=1
410     CALL MAGNET(50)
D       WRITE(4,403)IW
D403    FORMAT(' 2. IW=',I2)
        CALL DIL(2,3,ERR)
        IF(ERR.NE.0) GOTO 110
        CALL MAGNET(100)
        CALL ARMCON(ERR)
        IF(ERR.EQ.1) GOTO 110
        IF(IW.EQ.1) GOTO 320
        CALL KETTRA
        GOTO 200
110     CALL BELL(5)
        WRITE(5,1)ERR
1       FORMAT(' STOERUNG BEIM VERDUENNEN !, ERR=',12)
        READ(5,2) L
2       FORMAT(I1)
        CALL MAGNET(50)
        CALL DIL(2,3,ERR)
        CALL MAGNET(100)
        CALL ARMCON(ERR)
        IF(ERR.EQ.2) GOTO 320
        CALL MOVARM
330     CALL ARMCON(ERR)
        IF(ERR.EQ.2) GOTO 320
        GOTO 330
200     IWZ=0
        RETURN
        END
```

```
      SUBROUTINE DILSTA(X)
C     SUBROUTINE FRAGT DILUSTATEN-VOLUMINA
C     UND ANFANGS-EXTINKTION AB.
      REAL*4 X,V
      DIMENSION F(6),V(4)
      COMMON /DIL/ V,F,IS
10    WRITE(5,1)
1     FORMAT(' WELCHES V1 ?')
      READ(5,2,ERR=10)V(1)
2     FORMAT(F12.5)
20    WRITE(5,3)
3     FORMAT(' WELCHES V2 ?')
      READ(5,2,ERR=20)V(2)
30    WRITE(5,4)
4     FORMAT(' WELCHES V3 ?')
      READ(5,2,ERR=30)V(3)
40    WRITE(5,5)
5     FORMAT(' WELCHES V4 ?')
      READ(5,2,ERR=40)V(4)
      RETURN
      END
```

```
      SUBROUTINE FACT1(I,KI,FKI,Y1,Y2,T1,T2,T)
C     PROGRAM BERECHNET VERDUENNUNGSFACTOR UND
C     GRENZEN FUER DILUSTATEN
      REAL*4 FKI,Y1,Y2,T1,T2,T
      DIMENSION F(6),V(4),FILNAM(5)
      COMMON /DIL/ V,F,IS
      WRITE(5,700)
700   FORMAT('+','FACTOR')
      IF(I.GT.IS) GOTO 10
      F(1)=(V(1)+2*V(2))/V(1)
      F(2)=(V(1)+V(2))/V(1)
      F(3)=V(1)+V(4)/V(1)
      F(4)=V(3)+V(2)/V(3)
      F(5)=(V(3)+V(4))/V(3)
      F(6)=(2*V(3)+V(4))/2/V(3)
      GOTO 30
10    IKW=0
      DT=T2-T1
      IF(Y2.LE.0.) Y2=Y2*(-1.)
      IF(Y1.LE.0.) Y1=Y2*(-1.)
      IF(DT.EQ.0.) DT=(ALOG(Y2)-ALOG(Y1))/(-2.)
      XM=(ALOG(Y2)-ALOG(Y1))/DT
      B=Y1-EXP(XM*T1)
      Y=B+EXP(XM*T)
40    IF(IKW.GT.20) GOTO 30
      KI=KI+1
      IKW=IKW+1
      IF(KI.GT.6) GOTO 70
60    Z=Y/F(KI)
      IF(Z.GT.1.2.AND.KI.GE.2) GOTO 50
      IF(Z.LT..15.AND.KI.LT.6) GOTO 40
      GOTO 30
70    KI=6
      GOTO 60
50    IF(IKW.GT.20) GOTO 30
      KI=KI-1
      IKW=IKW+1
      GOTO 60
30    FKI=F(KI)
      RETURN
      END
```

```
        .MCALL  CINT$S,MRKT$S,WTSE$S
        .TITLE  KETTRA
        .GLOBL  KETTRA,GALGEN,MAGNET,MOVARM,ARMCON,DIL
KETTRA: BIS     #20000,RELCSR
        MRKT$S  #2,#20.,#1
        WTSE$S  #2
        BIC     #20000,RELCSR
K1:     MOV     DR1IN,R0
        BIC     #177377,R0
        BIT     #400,R0
        BEQ     K1
        RETURN
MAGNET: MOV     #100000,RELAY
        BR      G0
GALGEN: MOV     #40000,RELAY
G0:     BIS     RELAY,RELAYS
        MOV     @2(R5),R1
        MUL     #5,R1
        CLR     FLAG
        MOV     R1,CKBUF
        CINT$S  #104,#BASE,#CLKI,#CENA,#PR6
G1:     TSTB    FLAG
        BEQ     G1
        CINT$S  #104,#0,#0
        BIC     RELAY,RELAYS
        RETURN
RELAY:  0
MOVARM: MOV     DR1IN,R0
        BIC     #177477,R0
        BIT     #100,R0
        BNE     M1
        BIT     #200,R0
        BEQ     MOVARM
M1:     BIS     #10000,RELCSR
        MRKT$S  #1,#7.,#2
        WTSE$S  #1
        BIC     #10000,RELCSR
        RETURN
ARMCON: MOV     DR1IN,R0                ;RUECKMELDUNG
        BIC     #177477,R0              ;ARMSTELLUNG
        ASH     #-6,R0                  ;=0 IN BEWEGUNG
        MOV     R0,@2(R5)               ;=1 GRUNDSTELLUNG
        RETURN                          ;=2 ZWISCHENSTELL
DIL:    MOV     @2(R5),R0               ;NR
        MOV     @4(R5),R1               ;AKTION
        CLR     @6(R5)
        MOV     DR1IN,R2                ;STATUS
        CLR     R3
        TST     R1
        BEQ     E5                      ;AKTION=0
        CMP     #2,R1
        BEQ     D20                     ;AKTION=2
        BLT     D40                     ;AKTION=3
        JSR     R4,ETEST                ;AKTION=1
        TST     R3
```

```
        BNE     E4
        CMP     #1,R0
        BNE     DIL10
        BIT     #1,R2                   ;DIL1
        BEQ     E2
        MOV     #100,R3
        BR      COMEON
DIL10:  CMP     #3,R0
        BNE     E
        BIT     #10,R2                  ;DIL 3
        BEQ     E2
        MOV     #1000,R3
        BR      COMEON
D20:    JSR     R4,ETEST
        TST     R3
        BNE     E4
        CMP     #1,R0
        BNE     D22
        BIT     #2,R2                   ;DIL 1 OBEN ?
        BEQ     E1
        MOV     #200,R3
        BR      COMEON
D22:    CMP     #3,R0                   ;DIL 3 OBEN ?
        BNE     E6
        BIT     #20,R2
        BEQ     E1
        MOV     #2000,R3
        BR      COMEON
D40:    CMP     #2,R0                   ;AKTION = 3
        BEQ     D42
        CMP     #4,R0
        BNE     E4
        BIT     #40,R2                  ; DIL 4
        BEQ     E3
        MOV     #4000,R3
        BR      COMEON
D42:    BIT     #4,R2                   ;DIL 2
        BEQ     E3
        MOV     #400,R3
COMEON: BIS     R3,RELCSR
        MRKT$S  #3,#60.,#1
        WTSE$S  #3
        BIC     R3,RELCSR
        CLR     @6(R5)
D50:    RETURN
E1:     MOV     #1,@6(R5)
        BR      D50
E2:     MOV     #2,@6(R5)
        BR      D50
E3:     MOV     #3,@6(R5)
        BR      D50
E4:     MOV     #4,@6(R5)
        BR      D50
E5:     MOV     #5,@6(R5)
        BR      D50
E6:     MOV     #6,@6(R5)
        BR      D50
```

```
ETEST:  CMP     #2,R0
        BEQ     1$
        CMP     #4,R0
        BNE     2$
1$:     MOV     #4,R3
2$:     RTS     R4
BASE:
CENA:   BCS     20$
        BIS     #105,@CKCSRI
        BIS     RELAYS,@RELCSI
        RETURN
20$:    CLR     @CKCSRI
        RETURN
CLKI:   BIC     RELAYS,@RELCSI
        INCB    FLAG
                RETUR
DRCSR:  170000
RELCSI: 164002
CKCSRI: 172540
RELAYS: 0
FLAG:   0
        .END
        BIT     #2,R2                           ;DIL 1 UB
        BEQ     E1
        MOV     #200,R3
        BR      COMEON
D22:
CMP     #3,R0                           ;DIL 3 UBEN ?
        BNE     E6
        BIT     #20,R2
        BEQ     E1
        MOV     #2000,R3
        BR      COMEON
D40:    CMP     #2,R0                           ;AKTION=3
        BEQ     D42
        CMP     #4,R0
        BNE     E4
        BIT     #40,R2                          ;DIL 4
        BEQ     E3
        MOV     #4000,R3
        BR      COMEON
D42:    BIT     #4,R2                           ; DIL 2
        BEQ     E3
        MOV     #400,R3
COMEON: BIS     R3,RELCSR
        MRKT$S  ,#150,#1
        WSIG$S
        BIC     R3,RELCSR
        CLR     @6(R5)
D50:    RETURN
E1:     MOV     #1,@6(R5)
        BR      D50
E2:     MOV     #2,@6(R5)
        BR      D50
```

```
E3:     MOV     #3,@6(R5)
        BR      D50
E4:     MOV     #4,@6(R5)
        BR      D50
E5:     MOV     #5,@6(R5)
        BR      D50
E6:     MOV     #6,@6(R5)
        BR      D50
ETEST:  CMP     #2,R0
        BEQ     1$
        CMP     #4,R0
        BNE     2$
1$:     MOV     #4,R3
2$:     RETURN
```

```
      SUBROUTINE PAUSE1(X)
C     WARTET ANGEGEBENE ZEIT AB
C     EINGABE IN SEKUNDEN
      REAL*4 X
      T=SECNDS(0.)
      TI=T+X
20    T=SECNDS(0.)
      IF(TI.GT.T) GOTO 20
      RETURN
      END



      SUBROUTINE START(X)
C     PROGRAM STELLT VERDUENNUNGSSTRASSE AUF
C     STARTBEDINGUNGEN EIN
      INTEGER*2 LC,ERR
      REAL*4 X
20    CALL ARMCON(LC)
      IF(LC.EQ.2) GOTO 10
      IF(LC.NE.0) CALL MOVARM
      GOTO 20
10    DO 30 I=1,3
      CALL MAGNET(50)
40    CALL DIL(1,1,ERR)
D     WRITE(5,5)ERR
D5    FORMAT(' ERR = ',I2)
      IF(ERR.EQ.0) GOTO 100
      IF(ERR.EQ.2) GOTO 100
      GOTO 40
100   CALL MAGNET(50)
50    CALL DIL(2,3,ERR)
      IF(ERR.NE.0) GOTO 50
      CALL MAGNET(50)
60    CALL DIL(3,1,ERR)
      IF(ERR.EQ.0) GOTO 110
      IF(ERR.EQ.2) GOTO 110
      GOTO 60
110   CALL MAGNET(50)
70    CALL DIL(4,3,ERR)
      IF(ERR.NE.0) GOTO 70
      CALL MAGNET(50)
30    CONTINUE
90    CALL DIL(2,3,ERR)
      IF(ERR.NE.0) GOTO 90
      CALL PAUSE1(10.)
      CALL MAGNET(15)
      CALL BELL(3)
      WRITE(5,1)
1     FORMAT(' PHOTOMETER ABGLEICHEN !')
      READ(5,2) L
2     FORMAT(I1)
      CALL MAGNET(50)
      RETURN
      END
```

Die vorliegende Arbeit wurde im April 1980 am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Bonn begonnen und im April 1984 beendet.

Die Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Fritz Müller, dem ich für die Zuweisung des Themas, die stets gewährte Hilfe bei der Durchführung der Arbeit und seine dauernde Bereitschaft zur Diskussion herzlich danke.

Herrn Hans Cremer und Herrn Günther Feldkeller, Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Bonn, danke ich für die sorgfältige und schnelle Ausführung der elektronischen und mechanischen Arbeiten, durch welche diese Arbeit erst dieser Form möglich wurde.

Ich danke Herrn Diplom-Physiker Dr. Christian Kaul und Herrn Diplom-Informatiker Markus Casper für die Hilfe und Anregungen beim Umgang mit der Rechenanlage.

Herrn Privatdozenten Dr. Richard Süverkrüp und allen anderen, nicht namentlich genannten Kollegen danke ich für die Bereitschaft, über Probleme und Aspekte der Arbeit zu diskutieren.

Lebenslauf

15. April 1955	Geboren in Berlin als Sohn der Eheleute Johanna und Gerhard Witte
1962	Einschulung in die Volksschule Leverkusen-Küppersteeg
1966-1974	Besuch des Freiherr-von-Stein-Gymnasiums in Rösrath bei Köln bis
Juni 1974	Abitur
September 1974-Dezember 1975	Zivildienst an der Schule für Körperbehinderte im Rheinisch-Bergischen Kreis in Rösrath
April 1976-August 1979	Studium der Pharmazie in Bonn
September 1979	2.Staatsexamen in Bonn
April 1980	Beginn der Promotion
Oktober 1980	3.Staatsexamen in Düsseldorf
Dezember 1980	Approbation als Apotheker

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren :
Blaschke,Fickentscher,Frahm,Glombitza,Kalbhen,Karzel,Kating,
Müller,Pachaly,Reimann,Röder,Roth,Steglich,Tinapp,Wiedemann,
Zilliken,Zymalkowski